

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft I
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H.-D. Cremer

Wechselbeziehungen zwischen fettlöslichen Vitaminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Ernährungswissenschaften
der Justus Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Gudrun Dobler
geboren in Leipheim/Donau

Gießen 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft I
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H.-D. Cremer

Wechselbeziehungen zwischen fettlöslichen Vitaminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Ernährungswissenschaften
der Justus Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Gudrun Dobler
geboren in Leipzig/Donau

Gießen 1974



Dekan: Professor Dr.E.Menden

1. Berichterstatter: Professor Dr.W.Feldheim
2. Berichterstatter: Professor Dr.H.Bruno

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.1	Einleitung 6
1.2	Problemstellung 8
2.	<u>Wechselbeziehungen zwischen fettlöslichen Vitaminen unter dem Aspekt unterschiedlicher Versorgungsgrade</u> 11
2.1	<u>Retinol und Calciferol</u> 11
2.1.1	Calciferolzugabe im Retinolmangel 11
2.1.2	Retinolzugabe im Calciferolmangel 11
2.1.3	Calciferolzugabe in der A-Hypervitaminose 13
2.1.4	Retinolzugabe in der D-Hypervitaminose 13
2.1.5	Diskussion 15
2.2	<u>Retinol und Phyllochinon</u> 16
2.3	<u>Retinol und Tocopherol</u> 19
2.3.1	Carotin und Tocopherol 19
2.3.1.1	Die Wirkung von Tocopherol auf die Carotinausnutzung 19
2.3.1.2	Die Dosisabhängigkeit der Tocopherolwirkung 20
2.3.1.3	Diskussion 21
2.3.2	Retinol und Tocopherol 24
2.3.2.1	Einfluß des Tocopherols auf Retinol 24
2.3.2.1.1	im Retinolmangel 24
2.3.2.1.2	beim Wachstum 25
2.3.2.1.3	seine Speicherung (in Leber, Blut, Milch) 25
2.3.2.1.4	bei hohen Tocopheroldosen 27
2.3.2.2	Einfluß von Retinol auf Tocopherol 28
2.3.2.2.1	im Tocopherolmangel 28
2.3.2.2.2	seine Speicherung (in Leber, Blut, Gewebe) 28
2.3.2.2.3	bei hohen Retinoldosen 29
2.3.2.3	Mangel an beiden Vitaminen 30
2.3.2.4	Diskussion 31
2.3.2.4.1	Zur Antioxydanzwirkung des Tocopherols 31
2.3.2.4.2	Beziehungen von Retinol und Tocopherol zum Eiweißstoffwechsel 34

2.3.2.4.3	Beziehungen von Retinol und Tocopherol zur Schilddrüsenfunktion	36
2.3.2.4.4	Beziehungen von Retinol und Tocopherol zum Cholesterinstoffwechsel und der Arteriosklerose	37
2.4	<u>Calciferol und Tocopherol</u>	39
2.5	<u>Phyllochinon und Tocopherol</u>	42
2.6	<u>Beziehungen der fettlöslichen Vitamine zur Ascorbinsäure</u>	44
2.6.1	Retinol und Ascorbinsäure	44
2.6.1.1	Einfluß der Ascorbinsäure auf Retinol	44
2.6.1.2	Einfluß von Retinol auf die Ascorbinsäure	44
2.6.2	Calciferol und Ascorbinsäure	46
2.6.3	Tocopherol und Ascorbinsäure	46
2.6.4	Phyllochinon und Ascorbinsäure	47
2.6.5	Diskussion	48
2.7	<u>Beziehungen zwischen Tocopherol und Vitaminen der B-Gruppe</u>	49
2.7.1	Tocopherol und Pyridoxin	49
2.7.2	Tocopherol und Cobalamin	50
3.	<u>Mögliche biochemische Ursachen für die Wechselbeziehungen der fettlöslichen Vitamine</u>	51
3.1	<u>Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf den Nukleinsäurestoffwechsel</u>	51
3.1.1	Retinol	51
3.1.2	Calciferol	52
3.1.3	Tocopherol	52
3.1.4	Phyllochinon	53
3.2	<u>Beziehungen von Retinol, Tocopherol und Phyllochinon zur Atmungskette und zur oxydativen Phosphorylierung</u>	53
3.2.1	Retinol	53
3.2.2	Tocopherol	54
3.2.3	Phyllochinon	55
3.3	<u>Beziehungen von Retinol und Tocopherol zu Ubichinon</u>	57
3.3.1	Retinol	57
3.3.2	Tocopherol	58

	Seite
3.4	<u>Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf biologische Membranen</u> 60
3.4.1	Retinol 60
3.4.2	Calciferol 62
3.4.3	Tocopherol 63
3.4.4	Phyllochinon 64
3.4.5	Retinol - Tocopherol - Wechselwirkungen 64
3.4.6	Retinol - Calciferol - Wechselwirkungen 66
3.4.7	Retinol - Phyllochinon - Wechselwirkungen 66
3.5	<u>Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf Enzymaktivität</u> 67
3.5.1	Retinol 67
3.5.2	Calciferol 71
3.5.3	Tocopherol 74
3.5.3.1	Lysosomale Enzyme im Tocopherol-Mangel 74
3.5.3.2	Serum-Enzyme 77
3.5.3.3	Weitere Enzyme 77
3.5.4	Phyllochinon 79
3.5.5	Tabellarische Zusammenstellung des Ein- flusses fettlöslicher Vitamine auf Enzym- aktivitäten 81
3.6	Diskussion 83
4.	Zusammenfassung 84
Literaturverzeichnis	88

1.1 EINLEITUNG

Bald nach den ersten Anfängen der Vitaminforschung wurde beobachtet, daß für den Verlauf einer Rachitis außer der Vitamin D-Versorgung auch Vitamin A von Bedeutung ist (74,241). Wenig später entdeckten DAVIES und MOORE (165), daß Vitamin E die Ausnutzung von Vitamin A fördert. Mit den wachsenden Erkenntnissen über die Funktionen der Vitamine nahm auch die Anzahl der Beobachtungen zu, die Wechselwirkungen zwischen fettlöslichen Vitaminen aufzeigten.

Das gemeinsame Lösungsmittel Fett bedingt für die Vitamine A, D, E und K ein räumliches Nebeneinander, das bereits die Voraussetzung für ein gegenseitiges Aufeinandereinwirken schafft. Die Resorption des Retinols aus dem Darm erfolgt nur dann, wenn gleichzeitig ein geeignetes Fett oder Öl vorhanden ist. Bei knappem Lösungsmittel ist es deshalb denkbar, daß die Resorption mehrerer fettlöslicher Vitamine deshalb beeinträchtigt ist, weil das vorhandene Fett für die gesamte Vitaminmenge nicht ausreicht, also eine Konkurrenz um das Lösungsmittel entsteht.

Das Wort "Wechselbeziehungen" soll hier im Sinne von "interrelations" bei MOORE (621) verstanden werden und nicht nur in den Fällen Anwendung finden, wo ein Vitamin den Bedarf eines anderen verändert, sondern überall dort, wo mehr als ein Vitamin an verwandten oder gleichen physiologischen oder biochemischen Vorgängen teilnimmt oder an der Entwicklung und Erhaltung des gleichen Gewebes beteiligt ist. Andererseits sollen hier unter Wechselbeziehungen auch gemeinsame Aktionen verstanden werden, sofern sie für so spezifisch wirksame Stoffe wie Vitamine überhaupt in Betracht kommen.

"Synergismus" wird auf Vitamine bezogen nur in der Bedeutung "erhöhende Wirkung" verwendet, im Gegensatz zum "Antagonismus", dem Entgegenwirken.

Beobachtet man den Weg der Vitamine von der Aufnahme bis zum Abbau und der Ausscheidung, so sind gegenseitige Einflüsse auf jeder Stufe des Stoffwechsels denkbar und in fast allen Fällen auch gefunden worden. Man kann Wechselbeziehungen von Vitaminen schon vor der Aufnahme durch das Tier im Futter beobachten. Dabei ist vor allem an die Antioxydantwirkung der Tocopherole zu denken. So ist z.B. Retinol als hoch ungesättigter Alkohol der Zerstörung durch Oxydation ausgesetzt, besonders in Gegenwart peroxydierender Fettsäuren und kann als Vitamin verloren gehen, ehe es überhaupt zur Resorption kommt. Im Intestinaltrakt muß bei der Betrachtung der gegenseitigen Vitaminbeeinflussung noch die Aktivität der Mikroflora berücksichtigt werden.

Ein deutliches Zeichen einer Vitaminwechselwirkung ist die veränderte Speicherung eines Vitamins durch die Wirkung eines anderen; die Hauptursache dafür können Vorgänge sein, die noch vor der Resorption stattfinden, aber auch biochemische Einflüsse direkt am Ort der Speicherung. Außerdem kann eine erhöhte Einlagerung durch eine geringere Mobilisierung und umgekehrt zustande kommen.

Schließlich sind Wechselbeziehungen der Vitamine bei der Ausübung ihrer eigentlichen biochemischen Funktion zu betrachten, soweit diese bekannt ist.

1.2 PROBLEMSTELLUNG

Es zeigte sich beim Studium der Literatur, daß die Wechselbeziehungen der fettlöslichen Vitamine so vielerlei Art sind, daß es sinnvoll erschien, den Stoff in zwei Problemkreise zu unterteilen.

Zuerst sollte die Wirkung der fettlöslichen Vitamine unter dem Aspekt unterschiedlicher Versorgungsgrade dargelegt werden. Die Wirkung eines fettlöslichen Vitamins auf ein anderes hängt entscheidend davon ab, ob es in ungenügender, ausreichender oder überreichlicher Menge vorhanden ist. Aus der älteren Literatur ist meist kaum mehr zu entnehmen als etwa, daß Tocopherol die Ausnutzung des Retinols günstig beeinflusst oder, daß z.B. hohe Retinolmengen den Calciferolmangel verschärfen, ohne daß eine biochemische Erklärung dazu gegeben werden konnte. Die Erklärung der Wechselbeziehungen bis ins Detail zum jetzigen Zeitpunkt ist schon deshalb nicht möglich, da dazu die genaue Funktion jedes einzelnen fettlöslichen Vitamins nicht hinreichend bekannt ist. So ist die Wirkungsweise des Retinols, was den Sehvorgang betrifft, wohlbekannt, was seine Funktionen an anderen biochemischen Vorgängen angeht, können die gegenwärtigen Ergebnisse noch nicht als endgültig angesehen werden.

Es mag auffallen, daß dieser ganze erste Teil der vorliegenden Abhandlung sich auf ältere Literatur stützt und es wäre wünschenswert, wenn die entsprechenden Versuche mit neuen Methoden bestätigt worden wären, aber offensichtlich hat sich die Fragestellung in der Forschung geändert und geht heute hauptsächlich auf die Veränderung von Enzymaktivitäten durch fettlösliche Vitamine ein und nicht mehr z.B. auf die Vitaminbedarfsänderung oder Speicherung durch den Einfluß eines anderen.

Im zweiten Teil werden mögliche biochemische Ursachen der Wechselbeziehungen behandelt. Außer direkten Wechselwirkungen bei ganz bestimmten Vorgängen, so z.B. der Membrandurchlässigkeit, wurden auch Beziehungen betrachtet, die sich nur daraus ableiten lassen, daß zwei oder mehrere Vitamine am gleichen biochemischen Vorgang beteiligt sind, ohne daß zunächst direkte Wechselwirkungen ersichtlich sind.

Außer den Wechselwirkungen fettlöslicher Vitamine untereinander gibt es auch einige Beziehungen zu wasserlöslichen Vitaminen. Soweit diese offensichtlich am gleichen Vorgang mitwirken, wie die Ascorbinsäure bei der Veränderung von Ubichinonkonzentrationen der Gewebe oder Pyridoxin beim Cholesterinstoffwechsel, wurden sie bei der Behandlung des Themas mitberücksichtigt.

Man findet häufig Angaben, die sich widersprechen. Oft ist es sehr schwer, hierfür ohne weiteres eine Erklärung zu finden. Da der "Vitaminmangelzustand" meist nicht oder nur ungenau definiert ist, wäre denkbar, daß die Ergebnisse von Tieren verglichen werden, die sich im schweren Mangel befinden und wegen geringerer Futteraufnahme auch Mangel an anderen essentiellen Stoffen aufweisen, mit gesunden Tieren verglichen werden, die sich noch im "reinen" Vitaminmangel befanden. Außerdem kann der Einfluß dritter Substanzen aufgrund einer unterschiedlichen Futterzusammensetzung in vielen Fällen nicht ausgeschaltet werden. Hinzu kommt, daß manche vergleichbare Versuche nur mit verschiedenen Tierarten durchgeführt wurden.

Oft können "in vivo" vermutete Vorgänge "in vitro" nachvollzogen und damit bewiesen werden. Andererseits ist es problematisch "in vitro"-Befunde ohne weiteres auf Reaktionen im lebenden System zu übertragen, so daß hierbei widersprüchliche Ergebnisse einfach den tatsächlichen

Verhältnissen entsprechen können. So galt die im Reagenzglas erwiesene Antioxydanswirkung des α -Tocopherols lange als Erklärung für Vitamin E-Funktionen. Dagegen ist nach vielen neueren Befunden eine Antioxydanswirkung "in vivo" nicht als wahrscheinlich anzusehen.

Als Ziel der vorliegenden Arbeit könnte man vielleicht Aussagen erwarten wie "Retinol und Tocopherol sind Synergisten" oder "Retinol und Calciferol sind Antagonisten". Solche Aussagen würden die tatsächlichen Zusammenhänge jedoch nicht nur stark vergrößern, sondern auch weitgehend falsch darlegen, da sie nur für einzelne Vorgänge bei ganz bestimmter Vitaminversorgung gemacht werden können.

2. WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN FETTLÖSLICHEN VITAMINEN UNTER DEM ASPEKT UNTERSCHIEDLICHER VERSORGUNGSGRAD E

2.1 Retinol und Calciferol

2.1.1 Calciferolzugabe im Retinolmangel

THOENES (842, 843) beobachtete als einer der ersten, daß der Bedarf an Vitamin A von der Versorgung mit Vitamin D abhängt und umgekehrt, und daß sich die gegenseitige Beeinflussung auch in ihrer Wirkung auf die Kalkeinlagerung in das Skelett bezieht. In ähnlicher Weise hat LISE EMERIQUE (241) schon 1935 erwogen, daß nur ein Gleichgewicht zwischen den Vitaminen A und D die normalen physiologischen Funktionen bei der Ratte sichern, nachdem sie festgestellt hatte, daß die Störungen, die durch Mangel an einem Vitamin, A oder D, hervorgerufen werden, an die Beeinträchtigung bei Überangebot des anderen erinnern. In Versuchen an Ratten (242), denen im Vitamin A-Mangel verschieden hohe Vitamin D-Dosen gegeben wurden, zeigte sich, daß das Wachstum gebessert und die Lebensdauer verlängert wurde, wenn Vitamin D-Gaben (6 γ und 12 γ) über dem unerläßlichen Minimum gegeben wurden. Bei einer Dosis von 27,5 γ Vitamin D zeigten die Tiere kein besseres Wachstum.

Hornhautentzündung bei Schafen infolge Retinolmangels ließ sich besser vermeiden, wenn die Vitamine A und D verabreicht wurden (515).

2.1.2 Retinalzugabe im Calciferolmangel

BOMSKOV und SEEMANN (74) haben das Verhalten rachitischer Ratten gegenüber Vitamin A untersucht und stellten fest, daß eine Behandlung mit Vitamin A die Rachitis nicht beeinflusst oder im Gegenteil imstande ist, ihre Heilung durch das D-Vitamin zu verhindern. Aus japanischen Arbeiten

der gleichen Zeit geht hervor, daß die Zufuhr von Vitamin A der Entwicklung der experimentellen Rattenrachitis förderlich sei und daß diese bei totalem Mangel an Vitamin A zur Ausheilung kommen könne. Ein Vitamin A-Überangebot beschleunigte die Entwicklung des Vitamin D-Mangels bei Meerschweinchen (439, 440). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von LECOQ (500) überein.

Seit 1943 vermuten verschiedene Autoren aus Neu-Seeland (254, 255, 272, 329), daß spontane Rachitis bei Lämmern weitgehend durch eine rachitogene Substanz im Grünfutter verursacht wird, da das betreffende Futter ausreichend Calcium und Phosphat enthielt und auch kein Mangel an UV-Bestrahlung vorlag. RAOUL und Mitarbeiter (726) gelang es, einen Stoff aus grünen Pflanzen zu extrahieren, der die heilende Wirkung des Vitamin D₃ beim rachitischen Hähnchen auf 50% herabsetzte und ohne Vitamin D₃-Zugabe die Rachitis verschlimmerte. WEITS (889, 900) konnte diese Substanz 1958 in Heuextrakt als Carotin identifizieren. Experimente mit Ratten, die die Rachitis erzeugende MC COLLUM-Kost bekamen, ergaben, daß sowohl steigende Carotin- als auch Vitamin A-Mengen die Rachitis verstärken, was sich im absinkenden Aschegehalt der Knochen zeigte (330). Das Auftreten der Rachitis bei jungen Schafen ist nach GRANT (331) Folge des hohen Carotinangebots in jungen grünen Pflanzen. Daß Vitamin A ebenso verantwortlicher Faktor für die Entstehung einer Rachitis sein kann, zeigen Versuche von GRANT und O'HARA (332), wo bei abgesetzten Lämmern durch zusätzliche Vitamin A-Gaben Rachitis auftrat und ohne Zusatz nicht. Nach Ansicht von WEITS (885) können größere Mengen Carotin und Vitamin A bei Ratten nur so zur Geltung kommen, wenn sich das Tier an der Grenze des Vitamin D-Mangels befindet. Die oben beschriebene Rachitis bei Schafen fiel besonders im Frühjahr auf. Das hohe Grünfutterangebot folgte also einer für

die Tiere, vom Futter als auch von den Strahlungseinflüssen Rachitis begünstigenden Phase, so daß auch hier durchaus angenommen werden kann, daß sich die Schafe bereits an der Grenze des Vitamin D-Mangels befunden hatten.

2.1.3 Calciferolzugabe in der A-Hypervitaminose

VEDDER und ROSENBERG (869) beobachteten an Ratten, daß Vitamin D der Toxizität des Vitamin A aus Fischöl entgegenwirkt. KAPUSCINSKI und ZEBROWSKI (458) konnten durch Zugabe von Vitamin D verhindern, daß durch äußere Anwendung eines Vitamin A-Überschusses eine Verletzung der Cornea verursacht wurde. Den Autoren war es jedoch in Übereinstimmung mit MOORE und WANG (640) nicht möglich, Knochenfrakturen bei Ratten mit A-Hypervitaminose durch Zugabe von 1 mg Vitamin D₂ pro Tag zu verhindern. Die vorbeugende und heilende Wirkung des Vitamin D auf Rachitis bei Ratten war in der A-Hypervitaminose nicht betroffen (744), nur im Fall der D-Avitaminose schien die Entwicklung der A-Hypervitaminose etwas schneller zu verlaufen. Die Retinolspeicherung der Leber wurde durch eine Calciferolintoxikation nicht beeinflusst (840).

2.1.4 Retinolzugabe in der D-Hypervitaminose

GROSS-SELBECK (348) stellte die Frage zur Diskussion, ob es in der Humanmedizin nicht vorteilhafter wäre, Vitamin D zusammen mit Vitamin A in der Form von Lebertran oder A-D-Mischpräparaten an Stelle reiner Vitamin D-Lösungen zu verabreichen, nachdem er bei wachsenden Ratten die Folgen einer Vitamin D-Überdosierung auf Wachstum und Befinden durch reichliche aber ungiftige Vitamin A-Dosen verhüten konnte. Diese Beobachtung, daß relativ hohe Gaben Vitamin A an Versuchstieren mit D-Hypervitaminose die Toxizität dieses Zustands verringert, wurde danach von vielen Autoren bestätigt.

Versuche an jungen Hunden (644), die 10 000 IE Vitamin A per kg und Tag bekamen, ergaben, daß die letztere Gruppe bei gleich hoher Vitamin D-Gabe schneller und stärkere Symptome einer D-Hypervitaminose zeigten, wie Appetitverlust, Wachstumsstockung, Steifheit und blutige Diarrhoe. Außerdem hatten die Tiere, denen außer hohen Calciferol-Dosen auch sehr hohe Retinoldmengen verabreicht wurden, geringere Gewebeverkalkungen und schwächere Verformungen der Kiefer. Entsprechend ist das Bild bei Versuchen mit Ratten, wo bei niedriger Vitamin A-Aufnahme schwerwiegendere Schädigungen durch ein Übermaß an Vitamin D auftraten. Die günstige Wirkung von Tran, der mit Vitamin A angereichert war, auf die Vergiftung durch Vitamin D₂ (324) findet sich wieder, wenn man die beiden Produkte auf intramuskulärem Wege injiziert (841).

Ratten, die 60 000 IE Vitamin D pro 100 g Körpergewicht erhielten, wurden einmal 15 000 und 30 000 IE Vitamin A zugefüttert (131). 60 000 IE Vitamin D töteten die Tiere innerhalb von drei Wochen. Schon durch die Zugabe der niedrigeren Vitamin A-Rate wurde die Überlebensdauer der Tiere um zwei Wochen erhöht, mit der hohen Vitamin A-Rate lebten die Tiere mindestens 6 Wochen. Relativ hohe Vitamin A-Gaben an Ratten mit D-Hypervitaminose verringert die Toxizität dieses Zustandes, was durch größere Langlebigkeit, besseren Gewichtszuwachs, erniedrigte Gewebeverkalkung und eine beträchtliche Verbesserung im histologischen Aussehen der Knochenstrukturen offenbar wurde (132). Durch gleichzeitige Verabreichung von Retinol beobachtete HENDRICKS (383) in der experimentellen D₃-Hypervitaminose bei Ferkeln eine Milderung der Veränderungen, was DÄMMRICH (150), wenn auch in eingeschränktem Umfang, bestätigen konnte. CLARK und SMITH (133) vermuten, daß der günstige Effekt von Vitamin A von einem erhöhten Mucopolysaccharid- und Kollagenumsatz herkommt. Vitamin A verhinderte nicht die erhöhte intestinale

Absorption von Calcium, die aus der übermäßigen Vitamin D-Aufnahme resultiert.

2.1.5 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß es entscheidend für Retinol-Calciferol-Wechselwirkungen ist, welcher Versorgungsgrad für beide Vitamine gegeben ist, wobei jeweils ein Gleichgewicht sich günstig auszuwirken scheint. So läßt sich erklären, daß hohe Retinoldosen Rachitis verschlechtern, aber auf der anderen Seite einer D-Hypervitaminose entgegenwirken.

Betrachtet man die vielschichtige Beteiligung Retinols und Calciferols am Knochenstoffwechsel, so ist die gegenseitige Beeinflussung auf vielen Ebenen möglich. Für Calciferol kommen drei Wirkungsbereiche in Frage:

- a) der Einfluß auf die Resorption des Calcium
- b) seine Wirkung auf den Knochenstoffwechsel und
- c) seine renale Wirkung auf die Reabsorptionsrate von Phosphat.

Sind nun in der D-Hypervitaminose diese Funktionen gestört, so daß Knochenresorption stattfindet (42, 43, 71, 139, 848), deren Ursache veränderte Enzymaktivitäten sind, so kann man annehmen, daß die positive Retinolwirkung nach hohen Calciferoldosen (132, 133) nicht nur auf eine antagonistische Wirkung auf die Aktivität der sauren Phosphatase (838) zurückzuführen ist, sondern auch andere Enzyme betrifft. Negative Ergebnisse bei Versuchen über die gegenseitige Beeinflussung von Retinol und Calciferol in der Hypervitaminose (41, 366) könnte man damit erklären, daß die Desintegration des Enzymmusters nur in einem sehr begrenzten Dosisbereich, bzw. Stadium der Hypervitaminose, positiv einflußbar ist.

Da die Veränderungen der Knochenstruktur durch Retinol nicht nur den Ca- und P-Metabolismus, sondern auch die Synthese

von Mucopolysacchariden (47, 128, 159, 207, 261, 266, 267, 264, 427, 477, 521, 575, 844, 914) betreffen, die aber nach den gegenwärtigen Kenntnissen durch Calciferol nicht beeinflusst werden, sind unter Umständen Besserungen oder Verschlechterungen der Knochenstabilität verglichen worden, die zwei verschiedene biochemische Ursachen hatten.

Ein weiterer Wirkungsbereich, wo beide Vitamine beteiligt sind, ist die Sulfatinkorporation. Erniedrigter Sulfateinbau in Knochen wird sowohl im Calciferol-Mangel (494) als auch im Retinol-Mangel (233, 653, 654, 696, 724, 868, 871, 927) beschrieben, so daß für diesen Fall eine Erklärung von Linderungen des Mangelzustandes sowohl durch das eine als auch das andere Vitamin möglich wäre.

Es gilt als sicher, daß der Citronensäuregehalt der Knochen in Zusammenhang mit Calciferol und Parathormon steht (42, 110, 145, 180, 193, 284, 354, 369, 370, 791, 372, 662, 812, 882). Dafür, daß auch Retinol hieran beteiligt sein könnte, liefert die Literatur keinerlei Anhaltspunkte. Die meist antagonistische Retinol-Calciferol-Wirkung findet sich auch bei der Beeinflussung des Serumcholesterins wieder. Calciferol erhöht die Cholesterinwerte (152, 153) und bietet die Möglichkeit, experimentell eine Arteriosklerose zu erzeugen (307, 308). Retinol dagegen vermag Cholesterinwerte zu senken und wird zur Behandlung der Arteriosklerose eingesetzt (Literaturangaben hierzu in Kapitel 2.3.2.4.5).

2.2 Retinol und Phyllochinon

LIGHT und Mitarbeiter (14) untersuchten die Blutgerinnungszeiten von Ratten bei verschiedenen hohen Vitamin A-Gaben und fanden, daß die durch Vitamin A-Überdosierung entstandene Hypothrombinämie durch eine tägliche Verabreichung von Vitamin K korrigiert werden konnte. Andere toxische Symptome der A-Hypervitaminose wurden durch Vitamin K nicht verhindert.

Diese Ergebnisse wurden auch durch WALKER und Mitarbeiter (879) und anderen (533, 710, 727, 740) bestätigt. Da die Ratte nicht auf eine äußere Vitamin K-Quelle angewiesen ist, könnte vermutet werden, daß die hohe Vitamin A-Dosis auf die Vitamin K-Synthese durch die Intestinalflora einwirkt oder, daß toxische Vitamin A-Mengen die Resorption des Vitamin K stören und so den Vitamin K-Bedarf der Ratte erhöhen. QUICK und STEFANINI (720) hielten es für wahrscheinlich, wenigstens bei der Ratte, daß der sekundäre Vitamin K-Mangel, der bei der A-Hypervitaminose beobachtet wurde, ein Ergebnis des Einflusses auf die mikrobielle Synthese von Vitamin K im Intestinaltrakt ist, da sie bei Küken, die ja ihren Vitamin K-Bedarf aus dem Futter decken müssen, durch Fütterung von 50 000 IE Vitamin A pro Tag keine Wirkung auf die Prothrombinzeit erzielen konnten. Ebenso fanden FRY und Mitarbeiter (290) bei Legehennen keinen signifikanten Effekt hoher Vitamin A-Mengen auf die Prothrombinzeit.

Zur Untersuchung dieser Frage arbeiteten WOSTMAN und KNIGHT (1933) mit keimfreien Ratten. Die Vitamine A und K₁ wurden getrennt gegeben, Vitamin A in den Mengen 0, 5, 50, 200 und 2000 IE/Tag und Vitamin K zuerst in einer Höhe von 2 μ g/Tag, später in der Höhe von 0,5 μ g/Tag. Eine tägliche Aufnahme von 0,5 μ g erlaubte nur eine begrenzte Lebensdauer bis die Ratten mit allen Symptomen des für Vitamin K-Mangel typischen Hämorrhagie-Syndroms starben. Die Lebensdauer wurde durch eine tägliche Aufnahme von 2000 IE Vitamin A verkürzt, wahrscheinlich verkürzt bei einer Aufnahme von 200 IE und deutlich verlängert ohne Vitamin A-Zugabe. Diese letzte Rattengruppe zeigte bei der niedrigen Vitamin A-Aufnahme vermindertes Wachstum, was vermutlich zu einem geringeren Vitamin K-Bedarf führte. Es wurde gefolgert, daß im üblichen Bereich der Vitamin A-Aufnahme von keimfreien Ratten keine Wirkung des Vitamin A auf den Vitamin K-Bedarf sichtbar wird. Wenn die Vitamin A-Aufnahme über das Optimum hinausgeht, auf das 10-fache oder mehr, wird ein Antagonismus

zwischen den Vitaminen A und K offenbar.

Neuere Versuche mit Kälbern (379) und Küken (344) ergaben bei niedriger Vitamin K-Zufuhr und hoher Vitamin A-Fütterung eine höhere Plasma-Prothrombinzeit. Ein synthetisches Menadionderivat verhinderte bei Küken (344) eine Hypo-Prothrombinämie ebenso wirksam wie Phyllochinon, in Gegenwart von zwei Antikoagulantien vom Typ Cumarin jedoch weniger. Dieser Unterschied wird darauf zurückgeführt, daß die intrazelluläre Synthese der biologisch aktiven Form von Vitamin K (K_2) aus Menadion quantitativ begrenzt ist, während Phyllochinon (Vit. K_1) in den Prothrombinsynthese wirksam werden kann ohne vorherige Umwandlung in Vitamin K_2 .

MATSCHINER und Mitarbeiter (561, 562) fanden in Übereinstimmung mit WOSTMAN und KNIGHT (933), daß der Vitamin K-Bedarf der Ratte sich mit der Vitamin A-Aufnahme ändern kann und stellten fest, daß dieser Effekt bei männlichen Ratten größer ist als bei weiblichen.

ISRAELS und Mitarbeiter (432) fütterten Ratten 28 Tage mit 70 000 IE Vitamin A täglich, die daraufhin eine hämorrhagische Krankheit, die sich durch eine verlängerte Prothrombinzeit und Stypvenzeit, eine signifikante Verminderung von Prothrombin und dem Faktor VII-Komplex, sowie eine allerdings nicht konstante Faktor V-Aktivitätsabnahme manifestierte; zudem wurde ein Serumdefekt bei der Thromboplastinbildung festgestellt. Die Defekte im "extrinsic system" können durch gleichzeitige Fütterung von 60 μ g bis 120 μ g Vitamin K_1 verhindert werden, während dadurch der Serumdefekt in der Thromboplastinbildung nicht eindeutig vermieden werden kann, was die Autoren auf einen Mangel an Faktor IX zurückführen.

BYSHEVSKII (104) erreichte bei Ratten durch Vitamin A die beschleunigte Auflösung experimenteller Gerinnsel und bei

erwachsenen Menschen schnellere Fibrinolyse. O'DONOVAN (672) konnte bei Rindern ebenso wie RODAHL (745) und KOMMERELL und BERGER (479) bei klinischen Untersuchungen an Menschen keine signifikante Wirkung des Vitamin A auf den Gerinnungsvorgang beobachten. Hierbei wurden jedoch Vitaminmengen in physiologischen Dosen verabreicht, so daß der fehlende Einfluß auf die Blutgerinnung an der dafür zu niedrigen Dosierung gelegen haben mag.

2.3 Retinol und Tocopherol

2.3.1 Carotin und Tocopherol

2.3.1.1 Die Wirkung von Tocopherol auf die Carotinausnutzung

Carotinmengen, die das Leben nicht gewährleisten, ermöglichen bei gleichzeitiger Verabreichung ausreichender Vitamin E-Mengen gutes Wachstum (392). Die biologische Aktivität des Carotins scheint vom Vitamin E-Gehalt des Futters abhängig zu sein (352). Die carotinsparende Wirkung eines Tocopherolzusatzes wurde in einer ganzen Reihe von Untersuchungen eindeutig festgestellt (100, 192, 401, 453, 464, 576, 826). Die bessere Ausnutzung des Carotins zeigte sich bei jungen Vitamin A-Mangelratten so, daß täglich Gaben von 5 Carotin kein Wachstum garantierten, wenn jedoch gleichzeitig ein Destillat von Sojaöl gegeben wurde, Wachstum erzielt wurde. Der schützende Faktor im Destillat war augenscheinlich Tocopherol, da synthetisches α -Tocopherol die gleiche Wirkung wie das Sojabohnen-Tocopherol zeigte (718).

HARRIS und Mitarbeiter (364) versuchten bei Ratten die Sparwirkung des Tocopherols quantitativ zu ermitteln. Enthielt die Kost 0,2 mg Tocopherol/10 g und der Gehalt wurde auf 0,5 mg erhöht, so hatten schon 0,8% Carotin die

gleiche Wirksamkeit wie vordem 1,0 γ , und durch 3 mg Tocopherol wurden 0,2 γ Carotin eingespart.

Der Zusatz von Vitamin E zum Futter von Hühnern, das als Vitamin A-Quelle nur Carotin enthielt, erhöhte den Vitamin A-Gehalt der Eier deutlich, von 800 IE auf etwa 1250 IE pro 100 g Eigelb (120).

Beim Menschen wurde eine geringfügige Zunahme des Carotins im Blut durch Tocopherolbehandlung beobachtet (76). Dem entsprechen mehrere Hinweise darauf, daß eine positive Korrelation zwischen Tocopherol-Fütterung und dem Carotinhalt der Milch besteht (281, 368, 402, 910).

2.3.1.2 Die Dosisabhängigkeit der Tocopherolwirkung

SWICK und BAUMANN (37, 826) stellten fest, daß die aus Futtercarotin angelegten Vitamin A-Leberreserven eine Abnahme zeigten und das Wachstum verringert war, wenn Tocopherol an Ratten in höheren Mengen als 2,5 mg oder der äquivalenten Menge Tocopherolacetat pro Tag verabreicht wurde. Diese Beobachtungen stimmen mit Ergebnissen anderer (283, 348, 364, 381, 401) überein, die keine günstige Wirkung oder einen hemmenden Einfluß auf die Carotinausnutzung durch höhere Vitamin E-Mengen fanden. Offensichtlich gibt es eine optimale Vitamin E-Dosis für die Carotinausnutzung. Der Bereich der optimalen Aktivität scheint nicht sehr weit zu sein. Für die Vitamin A-Speicherung in der Leber von Ratten, denen mäßige Carotinmengen verfüttert werden, scheint diese optimale Vitamin E-Menge zwischen 240 μ g/Tag und etwa 5,5 mg/Tag zu liegen (826). Letztere Menge entspricht dem Vitamin E-Gehalt einer Kost, die 5% Baumwollsaatöl enthält. α -Tocopherolacetat in höheren Dosen wirkt sich ungünstiger auf die Vitamin A-Speicherung aus Carotin aus als Tocopherol. Andererseits kann γ -Tocopherol die Carotinausnutzung ebenso wirksam vermindern wie das α -Tocopherol, obwohl es im

Ferilitätstest nur 1/12 der α -Tocopherol-Aktivität hat. Dies spricht dafür, daß im Falle der Carotinausnutzung die Antioxydanzwirkung des Vitamin E ausschlaggebend ist. Nach SWIFT (827) und BAXTER (38) ist die Antioxydanzwirkung des Tocopherols in niedriger Konzentration am größten und nimmt mit steigender Menge ab.

2.3.1.3 Diskussion

Bestimmte fettlösliche Antioxydantien, 2,6-d-tert-butyl-4-methyl-phenol (397), DPPD (8, 712), Acetylhydrochinon (401) Diamylhydrochinon (826) und andere, vor allem Chinon-derivate (399, 610, 718) entsprechen in ihrer Wirkung dem Vitamin E, sie fördern in niedrigen Dosen die Vitamin A-Speicherung aus verfüttertem Carotin und stören sie in höheren Dosen. Deshalb wird von diesen Autoren angenommen, daß die Wirkung von Vitamin E auf die Carotinausnutzung mit seiner Antioxydanzwirkung, die konzentrationsabhängig ist, zusammenhängt. Die Tatsache, daß diese Substanzen in hohen Dosen die Ausnutzung von Vitamin A nicht berühren, ließ viele Autoren vermuten (53, 283, 381, 397, 445, 446, 788), daß die Antioxydantien in großen Mengen oxydative Prozesse bei der enzymatischen Umwandlung von Carotin in Vitamin A hemmen.

Der Ort der Umwandlung von Carotin ist bei der Ratte nicht, wie ursprünglich angenommen von MOORE (618), die Leber, sondern die Darmwand (565, 907). Die Ergebnisse von BLOMSTRAND und WERNER (66) machen jedoch deutlich, daß es beim Menschen im Unterschied zur Ratte möglich ist, daß kleine aber bedeutsame Mengen von nicht umgewandelten β -Carotin in die Lymphe adsorbiert werden, während bei der Ratte kein β -Carotin (423, 679) verwandelt in die Lymphe aufgenommen werden kann.

Seit VON EULER und Mitarbeiter (248) und MOORE (617) gezeigt haben, daß β -Carotin den Vitamin A-Mangel bei Ratten

zu beseitigen vermag, ist der Mechanismus dieser Umwandlung Gegenstand des Interesses. Zwei Theorien werden vertreten, einmal die Spaltung des β -Carotins in zwei Moleküle Vitamin A, wie zuerst von KARRER und Mitarbeiter (459) vermutet wurde, zum zweiten, wie GLOVER und Mitarbeiter (318, 319) annahmen, daß aus einem Molekül β -Carotin durch eine stufenweise Oxydation von einem Ende aus ein Molekül Vitamin A entsteht. Hierzu gibt es Vermutungen, daß unter dem Einfluß von Tocopherol möglicherweise eine quantitative Umwandlung je eines Moleküls Carotin in zwei Moleküle Vitamin A stattfindet, durch eine Spaltung des Carotinmoleküls und nicht durch Oxydation, die die eine Hälfte des Carotinmoleküls inaktiviert (475). BURNS und Mitarbeiter (100), die ebenfalls die Ausnutzung von Carotin in Abhängigkeit von Tocopherol bei Ratten untersuchten, unterstützen diese These.

Die Biosynthese des Vitamin A aus Carotin erfolgt nach GOODMAN (321) und anderen (271) als Dioxygenase-Reaktion, wobei molekularer Sauerstoff mit den zwei zentralen Kohlenstoffatomen des β -Carotins reagiert und darauffolgend an der zentralen Doppelbindung die Teilung in zwei Moleküle Retinal stattfindet. Diese Theorie ergaben Versuche, in denen ^{14}C - β -Carotin zusätzlich mit ^3H markiert war, und zwar an den Kohlenstoffatomen C-15 und C-15'. Hierbei zeigte sich, daß bei der Umwandlung des radioaktiven Carotins in Vitamin A kein Tritium verlorengeht, sondern die Relation Tritium zu ^{14}C in dem umgewandelten Vitamin A die gleiche wie im Carotin ist. Dieses Ergebnis lieferte sowohl die "in vivo"-Umwandlung in den Lymphfisteln von Ratten als auch die "in vitro"-Umwandlung. Beim Menschen konnten BLOMSTRAND und WERNER (66) nach Verabreichung entsprechend markierten Carotins nachweisen, daß 60 bis 75% der adsorbierten Radioaktivität in Retinylestern, hauptsächlich Palmität, der Lymphlipide wieder auftauchte. Daraus wird geschlossen, daß der Reaktionsmechanismus der Vitamin A-Biosynthese in der menschlichen Intestinalmucosa durch

einen Antagonismus zwischen Methyllinolat und in stärkerem Maße Methyllinolenat verhindert (414, 718, 786). SCHULTE und SCHILLINGER (774) zeigten, daß die Oxydation von β -Carotin durch die Gegenwart von Ölsäure beeinflusst wird. Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen von HOLMAN (408) überein, der schon früher auf die gekoppelte Autoxydation von Vitamin A-Acetat bzw. β -Carotin und Linolsäuremethylester hingewiesen hat. SUMNER (820) vermutet, daß eine Beziehung zwischen der Carotinoxidation und der Peroxydation ungesättigter Fettsäuren darin besteht, daß der Sauerstoff, der mit Carotin reagiert, von einem Zwischenprodukt der Fettperoxydation kommt.

2.3.2 Retinol und Tocopherol

2.3.2.1 Einfluß des Tocopherols auf Retinol

2.3.2.1.1 im Retinolmangel

Vitamin E fördert die Ausnutzung von Vitamin A (165, 441, 443, 703), was am verzögerten Auftreten oder der schnelleren Erholung von Vitamin A-Mangelercheinungen gesehen wurde und daran, daß die Überlebenszeit von Ratten nach Aussetzen der Vitamin A-Zufuhr verlängert wurde (393). Nicht nur α -, sondern auch β - und γ -Tocopherol waren in ihrer Sparwirkung auf Vitamin A gleich wirksam (394). Dies ist bemerkenswert, da ja nur α -Tocopherol gegen die Sterilität der Ratte wirksam ist.

HICKMAN (391) fand bei jungen depletierten Ratten die stärkste Auswirkung einer gleichzeitig verabreichten optimalen Tocopherolmenge, wenn die Vitamin A-Dosis niedrig war; so waren 1 mcg Vitamin A in Gegenwart von Tocopherol 1,5 bis 2 mal so wirksam, 4 mcg waren merklich wirksamer, die Aktivität von 30 mcg Vitamin A wurde

jedoch durch Tocopherol nicht erhöht. So erklärt sich auch, daß HERBERT und MORGAN (381) durch Zusatz von 0,5 mg α -Tocopherol zu 35 - 129 mcg Tagesdosis Vitamin A keine signifikante Veränderung der Vitamin A-Lebervorräte erreichen konnten. Die sparende Wirkung des Vitamin E auf Vitamin A wurde in neuerer Zeit von WITTBRODT (918) bestätigt, indem bei Ratten, obwohl sie Vitamin A-Mangelnahrung erhielten, der Vitamin A-Mangel durch laufende Vitamin E-Gaben kompensiert wurde, d.h. der Vitamin A-Mindestbedarf sinkt bei Gegenwart von Vitamin E, so daß das Auftreten von Vitamin A-Mangelercheinungen im vorliegenden Versuch um drei Wochen verzögert wurde.

In der A-Hypervitaminose der Ratte hatte Tocopherol und einige Antioxydantien keinen günstigen, ja sogar einen geringfügig verschlechternden Einfluß auf den Zustand der Tiere (144, 191, 531).

2.3.2.1.2 beim Wachstum

Vitamin E erhöht die wachstumsfördernde Wirkung von Vitamin A, wie Versuche an Ratten zeigen (100, 118, 362, 381, 393, 598). Auch beim Wachstum zeigte sich, daß der zusätzliche Effekt einer Tocopherolgabe besonders deutlich ist, wenn Vitamin A in niedrigen Mengen gefüttert wurde und mit der steigenden Aufnahme von Vitamin A abnahm.

2.3.2.1.3 seine Speicherung (in Leber, Blut, Milch)

Das wichtigste Organ für die Speicherung von Vitamin A ist die Leber (508), daneben können die Nieren, Nebennieren, Lunge und Fettdepots hohe Vitamin A-Gehalte aufweisen. Mit Hilfe von radioaktiven Proben zeigten SEWELL und Mitarbeiter (783), daß die Vitamin A-Vorräte der Ratte in einem dynamischen Gleichgewicht vorliegen, ohne daß

sich der Gesamtvitaminvorrat ändert. Die Höhe der Leberspeicherung ist von verschiedenen Faktoren abhängig, der wichtigste ist die Carotin- oder Vitamin A-Aufnahme, mit zunehmender Retinolzufuhr steigt der Gehalt des Lebergewebes an diesem Vitamin gleichmäßig an (875). Daneben spielen aber auch die Resorption, die Mobilisierung ins Blutplasma, die Wiedereinlagerung in Gewebe und in manchen Fällen, bei Menschen vor allem bei verschiedenen Krankheiten (72, 73, 497, 498) die urinäre Ausscheidung. Außerdem ist die Verteilung und Speicherung des Vitamins vom Geschlecht (629) abhängig.

Ratten benötigen zur Vitamin A-Einlagerung in der Leber weit größere Mengen Carotin oder Vitamin A als zum normalen Wachstum ausreichen (618). Steigende Vitamin A-Dosen erhöhen zwar den prozentualen Gehalt der Leber (509), führen jedoch, wenn sie über ein Optimum hinausgehen, zu einer Abnahme der Lebevorräte.

In vielen Arbeiten wurde festgestellt, daß die Vitamin A-Reserven bei Ratten, die gleichzeitig adäquate Tocopherolmengen erhielten, größer waren als bei Tieren mit geringerer Vitamin E-Versorgung (173, 175, 362, 405, 509, 559, 573, 619, 628, 734). Da im Vitamin E-Mangel die Vitamin A-Vorräte der Leber schneller abnehmen, kann dadurch sogar ein sekundärer Vitamin A-Mangel auftreten (173). Eine verbesserte Vitamin A-Speicherung unter dem Einfluß von Vitamin E wurde außer bei Ratten auch bei Mäusen (570), Küken (160), Schweinen und Rindern (403) beobachtet. Feststellungen, daß Vitamin E die Vitamin A-Vorräte gar nicht (26) oder nur ganz geringfügig (230, 231) erhöht, finden in neuerer Zeit keine Bestätigung.

Für die Höhe des Vitamin A-Spiegels im Blutserum und der Milch scheint Vitamin E keine Bedeutung zu haben.

FERRANDO (270) berichtet in Übereinstimmung mit anderen (368, 702, 909, 910), daß Vitamin E den Vitamin A-Gehalt in Blut und Milch bei Kühen, Schafen, Ziegen und Schweinen nicht zu erhöhen scheint. Der Vitamin A-Gehalt des Blutplasmas ist jedoch weder beim Menschen noch bei Tieren dem der Leber proportional. Die Plasmawerte werden von einem Mechanismus kontrolliert, der ziemlich unabhängig von der Höhe der Leberreserven ist (285, 847). Sie blieben bei Ratten sogar dann zwischen 37 und 53 IE/100 ml, wenn die Tiere zu kleine Vitamin A-Mengen erhielten, um ein Depot in der Leber anzulegen (512), und sie blieben normal (35 - 40 IE/100 ml), wenn die Lebertorräte nahezu erschöpft waren (317, 485). So konnten auch PERRY und Mitarbeiter (695) durch Vitamin E- oder Vitamin K-Zusatz keine Veränderung der Retinolwerte im Serum erzielen. Dagegen ist jedoch die Vitamin A-Alkohol-Konzentration des Plasmas der Leber proportional, nicht aber der Gesamt-Vitamin A-Konzentration im Plasma (450, 711, 722, 874). Außerdem kann der Serum-Vitamin A-Wert ein Indikator für die Leberfunktion sein, da niedrige Konzentrationen bei verschiedenen krankhaften Störungen der Leberfunktion beobachtet werden (881).

2.3.2.1.4 bei hohen Tocopherol-Dosen

Durch Injektion hoher Vitamin E-Dosen kann bei Kühen eine vorübergehende Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes der Milch und des Serums erzielt werden bei gleichzeitiger Abnahme des Gehaltes der Leber. Dies wird von den Autoren (45, 357) so gedeutet, daß durch hohe, unphysiologische Vitamin E-Gaben eine rasche Mobilisierung des Vitamin A-Depots stattfindet. MILES und Mitarbeiter (597) untersuchten die sparende Wirkung des Tocopherols für Vitamin A und fanden, daß es, beurteilt nach dem Gewichtszuwachs, ein Optimum der Tocopherolmenge zu geben scheint, da die

Tiere, die 1,5 mg α -Tocopherol pro Tag erhielten, weniger zunahmen, als solche, die 0,5 mg erhalten hatten. Dies paßt nach Ansicht dieser Autoren zum antioxygen Verhalten von α -Tocopherol.

2.3.2.2 Einfluß von Retinol auf Tocopherol

2.3.2.2.1 im Tocopherol-Mangel

Der Gewichtszuwachs von Vitamin E-Mangel-Ratten, denen 400 oder 1200 IE Vitamin A mit oder ohne Tocopherol gefüttert wurde, ist bedeutsam größer als bei denjenigen, die 70 IE pro Woche bekommen. Bei Kaninchen konnten CHEVREL-BODIN und CORMIER (123) Läsionen des Genitalsystems durch Vitamin A-Gaben bessern. Nach EVERHART (250) kommen solche Veränderungen auch im Vitamin A-Mangel vor und sind nicht identisch mit denen im Tocopherol-Mangel, wobei es sich um irreversible Schädigungen handelt.

2.3.2.2.2 seine Speicherung (in Leber, Blut, Gewebe)

Der Vitamin E-Gehalt der Leber nimmt mit steigender Aufnahme des Vitamins konstant zu, dagegen zeigte sich in Experimenten von ROUSSEAU und Mitarbeiter (752) bei Kälbern, Lämmern und Schweinen eine Abnahme des Plasma-Tocopherols bei steigender Aufnahme. MASON (559) stellte bei Ratten fest, daß Vitamin A-Mangel die Entleerung der Vitamin E-Reserven beschleunigt. Dem widersprechen die neueren Untersuchungen von ROELS und Mitarbeiter (748), die besagen, daß Vitamin A-Mangel die Tocopherolkonzentrationen in der Leber von Ratten ansteigen läßt. KOHLMAYER und Mitarbeiter (79, 476) konnten bei Ochsen durch Fütterung von Vitamin A keine sparende Wirkung auf die Leberspeicherung des Vitamin E nachweisen.

Vitamin A-Mangelratten hatten wesentlich höhere Plasma-Vitamin E-Werte als die Kontrolltiere (583), was so erklärt wird, daß Vitamin E für seinen schützenden Effekt auf Vitamin A wenig ausgenutzt wird. Dem entspricht die Untersuchung von DICKS und Mitarbeiter (194) an Kälbern, wo eine steigende Vitamin A-Aufnahme eine abnehmende Konzentration an Gewebe-Vitamin E bewirkte. Auch bei Küken zeigte sich nach Vitamin A-Verabreichung eine Erniedrigung der Plasma-Tocopherolwerte (939). In Übereinstimmung damit ist die Beobachtung von MACKENZIE (529), daß durch Injektion von reinem Vitamin A bei Kaninchen die Tocopherolmenge, die gebraucht wird, um eine Creatinurie zu verhindern, erhöht wird.

2.3.2.2.3 bei hohen Retinol-Dosen

BRUBACHER (89) stellte bei Ratten und Kaninchen fest, daß bei Verabreichung hoher Dosen Vitamin A und seiner Analogen gleichzeitig verfüttertes Vitamin E schlechter in der Leber gespeichert wird, als wenn Vitamin E alleine angeboten wird. Mit großen Vitamin A-Mengen behandelte Tiere verarmen rascher an Vitamin E. PUDELKIEWICZ und Mitarbeiter (714, 715) zeigten an Küken, denen steigende Vitamin A-Gaben verabreicht wurden, daß der Tocopherolgehalt in den Geweben, besonders bei den höchsten Vitamin-A-Aufnahmen, deutlich erniedrigt waren. Im Hinblick auf die Beobachtung von MARCH und BIELY (547), daß zwischen Cholesterin und Vitamin A eine wechselseitige Resorptionsstörung vorkommt, halten es die obigen Autoren für möglich, daß hohe Vitamin A-Aufnahmen direkt oder indirekt die Tocopherolresorption stören oder es im Darm zerstören. IRVING (429) konnte an Ratten zeigen, daß hohe Dosen Vitamin A die Vitamin E-Mangelsymptome (gemessen an der Zahnfärbung und Dialursäuretest) deutlich verstärkten. Bei Küken traten bei adäquater Vitamin E-Versorgung und

gleichzeitig gegebenen massiven Vitamin A-Dosen (4000 IE/Tag) Vitamin E-Mangelerscheinungen auf (688).

Nach BRUBACHER und Mitarbeiter (89) hat dieser Antagonismus für die Vitamin E-Versorgung des menschlichen Organismus keine Bedeutung, da er erst bei Vitamin A-Dosen in Erscheinung tritt, welche ein Vielfaches dessen darstellen, was normalerweise in der Nahrung an diesen Verbindungen enthalten ist. VAN BRUGGE und Mitarbeiter (866) verabreichten Patienten 36 Monate lang täglich 100 000 IE Vitamin A. Nach 18, 24 und 36 Monaten waren die Vitamin E-Werte im Blut der behandelten Patienten 15 - 26% höher als bei den Kontrollpersonen.

Von einer Toxizität des Lebertrans wird schon in frühen Arbeiten berichtet (645, 869). Bald darauf erkannte man, daß Vitamin E dem Auftreten von Lebertranschäden entgegenwirkt (64, 386, 632, 635, 636, 692) bzw., daß Lebertran Vitamin E-Mangelsymptome verschärft (534, 857). Da Lebertran reich an ungesättigten Fettsäuren ist, wird die günstige Wirkung des Vitamin E von den meisten Autoren damit in Zusammenhang gebracht, es könnte sich hierbei jedoch außerdem (431) um einen Antagonismus zwischen Tocopherol und Retinol handeln, das im Lebertran in sehr hohen Mengen enthalten ist.

2.3.2.3 Mangel an beiden Vitaminen

Eine Depigmentation der Zähne bei Ratten kann nach MOORE (620) entweder durch Vitamin A-Mangel oder durch Vitamin E-Mangel verursacht werden. Untersuchungen von MACKENZIE (528) zur experimentellen Muskeldystrophie ergaben, daß die Veränderungen im Vitamin E-Mangel durch gleichzeitigen Mangel an Protein, Pyridoxin oder Vitamin A intensiviert wurden. Nach ADAMSTONE (4) und anderen (137, 621) treten bei Küken im kombinierten Vitamin A- und E-

Mangel typische Zustände motorischer Inkoordination auf, die durch Zerstörung von Nervenzellen in charakteristischen Regionen des Gehirns ausgelöst werden. Im Vitamin E-Mangel wurden die Läsionen besonders in Cerebellum gefunden, während im Vitamin A-Mangel die Veränderungen im "Optic chiasma" waren. Außerdem werden Veränderungen von Blutgefäßen im Gehirn beschrieben (137), die besonders im kombinierten Mangel auftreten. Bei männlichen Kaninchen haben CHEVRELL und CORMIER (122, 123) Läsionen des Genitalapparates untersucht und gezeigt, daß bestimmte, histologisch nachgewiesene Veränderungen des Vitamin A-Mangels identisch sind mit solchen, die im Vitamin E-Mangel auftraten und, daß sie durch Zugabe sowohl des einen als auch des anderen Vitamins gebessert werden können.

2.3.2.4 Diskussion

2.3.2.4.1 Zur Antioxydanzwirkung des Tocopherols

Die retinolsparende Wirkung des Tocopherols wird von Anfang an seiner oxydationshemmenden Wirkung zugeschrieben (147, 292, 394, 598). In einer Reihe von Untersuchungen wurde deshalb die Wirkung anderer, meist fettlöslicher Antioxydantien auf Vitamin A mit der des α -Tocopherols verglichen.

Bei Küken bieten eine Reihe natürlicher und künstlicher Redox-Substanzen (Methylenblau, Thionin, Thiophenylamin, Antabus, Ascorbinsäure) einen beträchtlichen, wenn auch nicht kompletten Schutz gegen die exudative Diathese (51, 154, 160, 524, 634) und einige Substanzen verhindern (DPPD, 2,6-Di-tert-butyl- und Diamyl-hydrochinon, Di-sec-butyl-p-phenylendiamin und Santoquin) das Auftreten einer Encephalomalacie, auch wenn sie durch intramuskuläre Injektion verabreicht (93, 800) wurden, jedoch können diese Stoffe das Vitamin E nicht restlos ersetzen (156).

Bei der Ratte vermag der Zusatz von Methylenblau, Antabus oder DPPD zu einer Vitamin E-Mangelkost deutlich, wenn auch nicht ganz gegen die Erythrocytenhämolyse in Dialursäure zu schützen (125) außerdem gegen die Depigmentierung der Zähne, die Verfärbung des Fettgewebes (1), die Muskeldystrophie (634) und die fötale Resorption (11, 225). Entsprechend konnten DPPD, Santoquin und DBH (2,5-di-tert-butylhydrochinon) bei Meerschweinchen, die eine nahezu Vitamin E-freie Kost erhielten, das Auftreten einer Muskeldystrophie verzögern, nicht aber verhindern (792) und der im Vitamin E-Mangel auftretende Cholesterinanstieg in Plasma und Skelettmuskeln geht durch Verabreichung dieser Substanzen nicht zurück (793). Daß Antioxydantien bis zu einem bestimmten Grad Tocopherol ersetzen können, wurde auch bei Kaninchen (64), Lämmern (226, 227) und Truthühnern (442) bestätigt.

Nach DRAPER und CSALLANY (223) sind DPPD und Santoquin in der Lage, α -Tocopherol bei der Regeneration der Isooctan-extrahierten DPNA-Cytochrom c-Reduktase zu ersetzen. Hierbei scheint es sich jedoch nicht um eine spezifische Vitamin E-Funktion zu handeln, da die Reaktivierung außerdem auch durch Ubichinon und Vitamin K erreicht wurde.

Nun ist die Frage, ob die Retinol sparende Wirkung des Tocopherols auf einem Oxydationsschutz beruht. Wie Antioxydantien die Vitamin A-Ausnutzung beeinflussen, untersuchten DAM und Mitarbeiter (160, 713). Sowohl Küken als auch Ratten, die eine Vitamin E-Mangelkost erhielten, der Methylenblau, Thio-diphenylamin oder Antabus zugesetzt war, zeigten eine erhöhte Vitamin A-Einlagerung in der Leber und verbessertes Wachstum. Der Effekt entsprach der Wirkung von dl- α -Tocopherol und seinem Acetat. Nach MATTERSON und Mitarbeiter (563) wurde die maximale Wachstumswirksamkeit bei Küken mit 33% weniger Vitamin A

erzielt, wenn die Kost DPPD enthielt, außerdem nahm der Vitamin A-Gehalt der Leber zu, wenn Futter Antioxydantien zugesetzt waren (563, 616). α -Tocopherol ist in der Lage "in vitro" die Decarboxylierung der Vitamin A-Säure bedeutend zu hemmen, hat aber diesen Einfluß "in vivo" nicht (743). Daraus wird geschlossen, daß zwar "in vitro"-Decarboxylierung aus dem Angriff freier Radikale auf die Seitenkette resultieren, daß dieser Mechanismus für den "in vivo" stattfindenden Prozeß wahrscheinlich nur teilweise zutrifft. Nach TAPPEL und ZALKIN (835) bedarf die Möglichkeit einer "in vivo"-Oxydation freier Radikale einer eingehenderen Überprüfung als bis dahin angenommen wurde. Die Bildung von Fettperoxyden "in vivo" durch eine freie-Radikale-Reaktion wäre ein pathologischer Vorgang, der eine Reihe von Gewebeschäden hervorrufen würde, wie schon DAM (155) und MATTILL (564) vermutet hatten. Dennoch wird von TAPPEL und Mitarbeiter (828 - 833, 835, 942) der Vitamin E-Einfluß auf ungesättigte Fettsäuren und auch auf Vitamin A "in vivo" als biologische Antioxydanzwirkung angesehen. Nach seinen Untersuchungen wird die Oxydation von ungesättigten Fettsäuren von Hämatinkomponenten katalysiert, wobei Vitamin A kooxydiert wird. α -Tocopherol und Antioxydantien, die "in vivo" Vitamin E-Aktivität zeigen, hemmen deutlich die durch Hämin, Hämoglobin und Cytochrom c katalysierte Oxydation der ungesättigten Fettsäuren.

BUNYAN und Mitarbeiter (338 - 341) konnten in ihren Versuchen mit Ratten im Vitamin E-Mangel keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Fettperoxydation finden, so daß es zu überprüfen galt, ob es sich bei dem Einfluß des Vitamin E auf A "in vivo" um die Wirkung eines Antioxydanz auf ein oxydierbares Substrat handelt (116, 338). In den meisten Arbeiten, in denen eine Sparwirkung von Vitamin E auf das Vitamin A bzw. eine geförderte Vitamin A-Speicherung

durch Vitamin E gefunden worden war, wurde nicht unterschieden zwischen Einwirkungen der Vitamine im Magen-Darm-Trakt und in den Geweben nach der Resorption. MASON (558) hatte gefunden, daß die günstige Wirkung des Vitamin E am größten ist, wenn beide Vitamine gleichzeitig verabreicht werden und daraus geschlossen, daß Vitamin E das Vitamin A während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt schützt. GREEN und Mitarbeiter (338) hatten sich deshalb zur Aufgabe gestellt, herauszufinden, ob oxydative Einflüsse zwischen den Vitaminen E und A "in vivo" stattfinden. Das oxadierbare Substrat wurde variiert, indem verschiedene Mengen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren gegeben wurden. Dadurch wurde die Vitamin A-Konzentration in der Leber nicht beeinflusst. Über längere Zeit wurde die Wirkung von Fett (oxydierbares Substrat) und Vitamin E (als vermutliches Antioxydant) auf den Vitamin A-Stoffwechsel untersucht, indem man die Entleerung der Leberreserven maß. Im allgemeinen beschleunigten die höher ungesättigten Lebertranmethylester die Zerstörung von Vitamin A nicht. Daraus wird geschlossen, daß Vitamin E zwar im Magen-Darm-Trakt das Vitamin A vor der Oxydation zu schützen vermag, daß die Wechselwirkungen der beiden Vitamine in der lebenden Zelle jedoch anderer Natur sein müssen.

2.3.2.4.2 Beziehungen von Retinol und Tocopherol zum Eiweißstoffwechsel

BROWN und MORGAN (88) sowie andere Autoren (473) sahen Vitamin A für das Wachstum des Gewebeproteins als essentiell an, jedoch nicht für die Erhaltung. Am Einbau von ³⁵S-Methionin in Plasma, Leber, Muskel- und Hauteiweiß zeigten SCHNAPPAUF und HORN (772), daß eine primäre Blockierung der Eiweißsynthese im Vitamin A-Mangel nicht vorliegt. Im fortgeschrittenen Mangelzustand sinkt die Eiweißsynthese der Sarkoplasmafraktion unter das Umsatzniveau. Untersuchungen von BABA und Mitarbeiter (23) lassen annehmen,

daß sowohl durch ein Vitamin A-Überangebot als auch durch -Mangel der Stoffwechsel und die Biosynthese von Protein beeinträchtigt wird. Die Carotinausnutzung wird durch erhöhte Eiweißaufnahmen gefördert (19, 507, 665). Entsprechend dazu wurde eine enge Beziehung zwischen dem Proteinanteil der Kost und dem Grad der Vitamin A-Retention im Körper bei einer Reihe von Spezies festgestellt: bei der Ratte (19, 34, 186, 246, 436, 437, 865), beim Küken (298, 664, 675, 444), beim Schwein (234, 286) und Schaf (13, 257). Die Beeinflussung der Vitamin A-Speicherung durch Protein liegt nach KRISNAMURTHY und Mitarbeiter (486) mit daran, daß Vitamin A, sowohl als Ester als auch als Alkohol, in loser Bindung mit Protein in der Leber vorliegt. Da Vitamin A auch an Protein gebunden transportiert wird (457) ergibt sich hiermit eine zweite Erklärungsmöglichkeit der Beziehungen zwischen Protein und Vitamin A.

Bei Küken scheint Retinol Lysin und Methionin in Serum und Leber zu vermehren, da dies besonders deutlich wurde, wenn die beiden Aminosäuren dem Futter zugesetzt wurden, vermuteten die Autoren (27), daß Vitamin A die Ausnutzung von Lysin und Methionin fördert. Das Aminosäuremuster von Blut, Leber und Nieren von Retinol-Mangelratten zeigt einen signifikanten Anstieg von Phenylalanin und Tyrosin und eine gleichzeitige Abnahme der Threoninwerte (23, 543), was man als Hemmung der Hydroxylierung deuten könnte. Auch das Serumprotein läßt sich durch Retinolverabreichung vermehren (682), nicht jedoch bei toxisch hohen Dosen (487).

Der erhöhte Einbau von Glycin in Muskelprotein "in vivo", der für kurze Zeitspannen im Vitamin E-Mangel vorkommt (797, 892) scheint durch einen stärkeren Anstieg des Protein-catabolismus hervorgerufen zu sein. Ebenso sind SIME und Mitarbeiter (797) der Ansicht, daß die Proteinaktivität bei Kaninchen im Vitamin E-Mangel höher als bei normalen Kontrolltieren war, nachdem Injektionen von Natriumformiat-¹⁴C

eine erhöhte Methioninbiosynthese bei den Mangeltieren ergab. DIEHL (195) ist der Auffassung, daß der Anstieg der Aminosäureaufnahme im Skelettmuskel von Vitamin E-Mangelkaninchen eng mit dem Urinverlust an Creatin zusammenhängt. Nach demselben Autor (196, 197) ist die Möglichkeit, daß eine verstärkte Proteinsynthese im Skelettmuskel von Kaninchen mit Vitamin E-Mangel stattfindet, nicht auszuschließen. Er zeigte, daß der steile Anstieg der Incorporationsrate von Glycin-1-¹⁴C in Muskelprotein von Vitamin E-Mangel-Kaninchen wenigstens teilweise der stärkeren Aufnahme von Glycin in den Aminosäurepool zuzuschreiben ist.

Die Incorporation von Methionin-³⁵S in Gewebeprotein von Meerschweinchen im Vitamin E-Mangel ist gegenüber normal gefütterten Tieren kleiner (198, 727, 817). Bei zusätzlichen Vitamin A-Gaben zeigen die Tiere keine reduzierte Radioaktivität der Proteine von Gehirn, Nieren und Herzmuskel außer im Skelettmuskelprotein. Hier zeigt sich ein begrenzter Wirkungsbereich innerhalb des Eiweißstoffwechsels, wo deutlich gleichzeitig Retinol und Tocopherol beteiligt zu sein scheinen. Alle übrigen Befunde zur Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch Retinol und Tocopherol lassen jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen der Retinol- und der Tocopherolwirkung hierbei erkennen.

2.3.2.4.3 Beziehungen von Retinol und Tocopherol zur Schilddrüsenfunktion

EULER und ELUSMANN (249) fanden, daß das Vitamin A ein direkter Antagonist des Thyroxins ist, und daß die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamin A durch Thyroxinverabreichung aufgehoben wird. Ähnliche Befunde (258, 269, 773) sowie Veränderungen des Schilddrüsenengewichts, des histologischen Bildes und des Jodgehaltes (733, 759, 760, 867) bestätigen einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsen- und Retinolfunktion.

Eine Thyroxin-Intoxikation bei Vitamin E-Mangelratten beschleunigt die Entwicklung der Muskeldystrophie (474, 839). Andererseits verliert die Schilddrüse nach Verfüttern einer Vitamin E- und Ubichinonmangelkost die Fähigkeit ¹³¹Jod aufzunehmen, was auch durch Zusatz von Tocopherol und Thyreotropin nicht rückgängig zu machen ist (70). GALTON und INGBAR (293) fanden, daß in Vitamin E-Mangelratten die Dejodinationsaktivität angestiegen war und durch Verabreichung von Vitamin E "in vivo" als auch durch Zugabe zum Homogenat "in vitro" zurückging. Nach BOGUTH (69) beruht der durch Vitamin E-Mangel verursachte thyreostatische Effekt auf einer Anhäufung von organisch fixiertem Jod. Bei Ratten, die mit einer Tocopherol- und Ubichinon-Mangelkost ernährt wurden, ergibt sich eine verminderte Empfindlichkeit der Schilddrüse auf Thyreotropin bei gleichzeitig verminderter Thyreotropin-Inkretion der Hypophyse.

Da die Vitamin A-Speicherung in der Leber von der Schilddrüsenaktivität beeinflußt wird, die aber auch gleichzeitig von der Vitamin E-Versorgung abhängt, bietet sich hier eine Erklärung für Wechselbeziehungen zwischen Retinol und Tocopherol auf dem indirekten Weg der beidseitigen Beziehungen zur Schilddrüsenfunktion.

2.3.2.4.5 Beziehungen von Retinol und Tocopherol zum Cholesterinstoffwechsel und der Arteriosklerose

Beim Menschen wurden lineare Korrelationen zwischen Vitamin A und Vitamin E, zwischen den beiden und dem Cholesterinspiegel festgestellt. Während Tocopherol die Retinol-Reserven aufrechterhält, scheint nach SIMIC und Mitarbeiter (798) das Vitamin A indirekt die Synthese des endogenen Cholesterin zu hemmen. Zahlreiche Versuche sowohl am Menschen als auch mit Küken und Ratten, ergaben einen Cholesterinanstieg im Blut durch Retinolmangel bzw. eine

Erniedrigung der Cholesterinwerte durch physiologische Vitamin A-Dosen (83, 161, 172, 228, 342, 345, 346, 359, 510, 516, 609, 686, 708, 762, 930, 931). Eine A-Hypervitaminose läßt das Serum-Cholesterin ansteigen. Die Ursache der Vitamin A-Wirkung auf Cholesterin liegt nach ESKELSON (247) in der Hemmung der Cholesterinbiosynthese. GLOOR und WISS (313) hatten die Frage untersucht, ob der Vitamin A-Einfluß sekundärer Art durch morphologische Veränderungen ist oder ob Vitamin A echt am Syntheseweg angreift. Dafür spricht, daß depletierte Ratten schon nach 20 Stunden einer einzigen Vitamin A-Dose einen klaren Trend zur Normalisierung der Cholesterinwerte zeigten. Das Vitamin ist auf dem Syntheseweg Mevalonsäure - Squalen - Cholesterin an der letzten Stufe beteiligt (917). Dafür spricht, daß die Inkorporation von 2-¹⁴C-Mevalonat in Squalen und Ubichinon im Vitamin A-Mangel ansteigt, was auch PHILLIPS (698) bestätigt. Die These, daß das Vitamin A direkt am Cholesterinstoffwechsel beteiligt ist, bestätigt sich auch in der Hypervitaminose (725). Die Inkorporation von radioaktivem Acetat in das Gesamtcholesterin der Leber war gegenüber den Kontrolltieren signifikant erhöht (606).

Für die alleinige Tocopherolanwendung bei Hypercholesterinämie bzw. Arteriosklerose liegen nur wenige, äußerst widersprüchliche Ergebnisse vor (6, 91, 119, 294, 433, 574, 652, 877). Vor allem wurde eine Kombination der Vitamine A und E in der Behandlung der Arteriosklerose getestet. Einige Autoren konnten keinerlei günstigen Effekt der Vitamine nachweisen. Bei der überwiegenden Zahl dieser Arbeiten (410, 411, 480, 680, 728) war durch Cholesterinfütterung an Kaninchen und Hühner eine experimentelle Arteriosklerose erzeugt worden. In vielen Fällen (463) wurde bei einer getrennten Verabreichung von Vitamin A und E kein Resultat erzielt, dagegen machte sich bei der Kombination der beiden Vitamine ein deutlicher Effekt bemerkbar. In der Arterio-

sklerosebehandlung beim Menschen zeigten hohe Vitamin A-Dosen zusammen mit hohen Vitamin E-Mengen günstige Ergebnisse (358, 462, 463, 767, 876, 936). Bedenkt man, daß beim Menschen Retinoldosen, die über dem Optimum liegen, angewendet wurden (z.B. 90 000 IE täglich), so leuchtet es ein, daß gleichzeitig hohe Tocopheroldosen sich günstig auswirkten, da unphysiologisch hohe Retinoldosen die Tocopherolresorption und -speicherung negativ beeinflussen (siehe Kapitel 2.3.2.2.3).

Die antiarteriosklerotische Wirkung fettlöslicher Vitamine ist nach WEITZEL und Mitarbeiter (902 - 906) auf ein gemeinsames molekulares Bauprinzip zurückzuführen: einer kleinen hydrophilen Gruppe steht ein großer hydrophober und lipophiler Rest gegenüber. Der wasserfreundliche Molekülbezirk wird bei Vitaminen A, D und E von der Hydroxylgruppe gebildet, während bei Vitamin K die chinoide Gruppierung als hydrophil gelten kann. Der lipophile Bezirk hat bei den Vitaminen A, E und K enge strukturelle Beziehungen zum Phytol. Die fettlöslichen Vitamine zeigen somit eine für grenzflächenaktive Verbindungen charakteristische Konstitution. Auf hydratisierten Grenzflächen, z.B. auf Eiweißstrukturen im lebenden Gewebe bilden diese Vitamine spontan stabile monomolekulare Filme, wobei die Vitamine A und E eine auffallende Ähnlichkeit im Filmbildungsvermögen zeigen. BLOUGH und OTTEWILL (67) bestätigten für Vitamin A, daß es sich an Partikeln des Allantochochions vom Hühnerei wie neutrale Detergentien verhält.

2.4 Calciferol und Tocopherol

Die Vitamin D₂-Verabreichung in hohen Dosen ruft bei Ratten Körpergewichtsabnahme und Verkalkung der Gewebe hervor und steigert die Peroxydation der Gewebelipide (809). Das histologische Bild zeigt Mineralisation von

Gewebe, die normalerweise nicht verkalken, neben entzündlichen und degenerativen Prozessen (376). SPIRICHEV und BLAZHEIEVICH (806) konnten durch Applikation von Antioxydantien, auch von dl- α -Tocopherol, die Lipidperoxydation unterdrücken, die Verkalkung erniedrigen und die Gewichtsabnahme verhindern. Diese Autoren nahmen an, daß die oxydativen Eigenschaften des Vitamin D darauf beruhen, daß dieses unter bestimmten Bedingungen schnelle Oxydation des Hämoglobins und Cytochroms c verursacht (65). Entsprechend dazu wird die hämolytische Wirkung des Vitamin D auf seine Fähigkeit, ungesättigte Fettsäuren in der Lipoproteinmembran der Erythrocyten zu peroxydieren, zurückgeführt (804). Andere Untersuchungen über eine direkte Wechselbeziehung zwischen Calciferol und Tocopherol liegen nicht vor. Da beide Vitamine jedoch Einfluß auf Membraneigenschaften von Zellpartikeln haben (siehe Kapitel 3.4), ist zumindest eine indirekte gegenseitige Beeinflussung als wahrscheinlich anzusehen,

Sowohl im Calciferol- als auch im Tocopherolmangel zeigen sich Störungen im Eiweißstoffwechsel. CHISOLM und HARRISON (124) stellten einen Einfluß von Vitamin D auf den Aminosäuretransport der Nierentubuli fest. Die angestiegene Ausscheidung von Lysin, Histidin, Glycin, Alanin, Threonin und Serin bei rachitischen Kindern verringerte sich durch Vitamin D-Verabreichung. Entsprechend erreichen SUGAI und MATSUDA (819) bei Kaninchen, die sie in Vitamin D-Mangel versetzt hatten, eine bemerkenswert hohe Aminosäureausscheidung durch den Urin. An der Zusammensetzung des Serumproteins rachitischer Kinder zeigte sich, daß bei normalen Gesamtproteingehalten der γ -Globulinanteil verringert und der β -Globulinanteil erhöht war. Der Albumingehalt der Glycoproteine stieg je nach Schweregrad der Krankheit bis auf 65% an. Im 3. Stadium der Rachitis tendierten die α_1 - und α_2 - sowie die γ -Globuline zur Abnahme.

Versetzt man Kaninchen in Vitamin E-Mangel bis sie eine Muskeldystrophie entwickeln (681), so zeigt das elektrophoretische Muster der Serum-Proteine eine Abnahme des Albumins und eine Zunahme des β -Globulins. Diese Veränderungen können früher als die klinischen Symptome beobachtet werden und gehen während der Genesung nur allmählich zurück. GRAY und Mitarbeiter (333) verabreichten an gesunde Versuchspersonen täglich 100 mg α -Tocopherolacetat und konnte dabei einen signifikanten Anstieg der α_2 -Globuline im Blut beobachten. Da jedoch keiner der genannten Versuche über den Einfluß von Calciferol und Tocopherol auf die Serumproteine unter dem Gesichtspunkt der wechselseitigen Vitaminwirkung angestellt war, läßt sich eine solche hieraus nur schwerlich ableiten.

2.5 Phyllochinon und Tocopherol

Die meisten Vitamine gehören zu sehr verschiedenen Gruppen chemischer Verbindungen. Die enge Verwandtschaft zwischen den Tocopherolen, die Derivate von Naphtochinon sind, die Ähnlichkeit der Methode ihrer Synthese und die Tatsache, daß ihre Wirkung viele andere, nah und entfernt verwandte Substanzen besitzen, ließe die Vermutung zu, daß beide Vitamine gemeinsame Wirkungsbereiche besitzen könnten. Nach MASON (560) ist es noch nicht möglich gewesen, Tocopherole in Verbindungen umzuwandeln, die Vitamin K-Aktivität haben, und nur eine der letzteren Substanzen ist in ein Tocopherol (Naphto-Tocopherol) umgewandelt worden, einer Verbindung, die biologische Aktivität von beidem, Vitamin E und Vitamin K, besitzen soll (565). Demnach hat Naphto-Tocopherol, das aus Vitamin K, gewonnen wurde, etwa ein Drittel der Aktivität von β - und γ -Tocopherol (565).

Nach MAZETCI (569) hat α -Tocopherol "in vitro" angewandt, eine deutlich blutgerinnungssteigernde, heparinhemmende Wirkung, was auch von ENDA und FERRERO (574) bestätigt wurde. Die Blutgerinnungszeit bei Ratten wird durch eine Vitamin E-Verabreichung verlängert (545, 561, 562, 563). Barrow konnte auch nachweisen, daß Vitamin E in diesem Fall als Antithrombin wirkt. In einer ganzen Anzahl von klinischen Nachuntersuchungen (567, 570, 581, 572, 794, 801, 810, 815) wurde festgestellt, daß in der Thromboseprophylaxe und -therapie mit Tocopherol günstige Ergebnisse erzielt wurden. Untersuchungen anderer Autoren (70), 596, 490) und eine experimentelle Untersuchung mit Leukocyten aus menschlicher Zeit (704) ergeben keine Anhaltspunkte für eine Wirkung des Tocopherols auf die Blutgerinnung und Thrombolyse. Wenn Tocopherol auch einen Einfluß auf die Blutgerinnung hätte, so könnte dies ganz ohne Beziehung zur Phyllochinonwirkung geschehen: ein direkter Zusammenhang zwischen Tocopherol

und Phyllochinon bei der Blutgerinnung wird von keinem der obigen Autoren angedeutet. So läßt sich auch bei Mäusen ein durch den Vitamin K-Antagonisten Dicumarol verursachter Vitamin K-Mangel nicht durch Vitamin E beeinflussen.

MARTIUS (553) untersuchte eine mögliche Wechselwirkung der Vitamine E und K bei Mikroorganismen, da α -Tocopherol für den Vitamin K-heterotrophen Anaerobier "*Fusiformis nigrescens*" an Stelle des K-Vitamins die Rolle eines Wachsfaktors übernehmen kann. Das Tocopherol wird hierbei in Tocopherylchinon umgewandelt, das selbst wesentlich bessere Wachstumswirkung zeigt als das nur langsam wirkende Tocopherol. Da die Umwandlung Tocopherol - Tocopherylchinon ausbleibt, wenn den Bakterien Vitamin K angeboten wird, handelt es sich bei der Aufspaltung des Tocopherols offenbar um eine durch ein adaptives Enzym bewirkte Reaktion. Weitere Versuche mit verschiedenen substituierten Naphto- und Benzochinonen zeigten, daß für die Wachstumswirkung bei Bakterien das Vorhandensein eines 1,4-Chinonkernes mit bestimmtem Redoxpotential wesentlich ist. Da Tocopherylchinon im Tierkörper (u.a. im Herzmuskel) nachgewiesen wurde, erscheint es MARTIUS (553) nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Versuche als sehr wahrscheinlich, daß dem Tocopherylchinon auch im Tierkörper eine mit dem Redoxcharakter zusammenhängende wichtige Funktion zukommen dürfte.

2.6 Beziehungen der fettlöslichen Vitamine zur Ascorbinsäure

2.6.1 Retinol und Ascorbinsäure

2.6.1.1 Einfluß der Ascorbinsäure auf Retinol

KIMBLE und GORDON (469) fanden, daß eine Ascorbinsäuretherapie bei Menschen ansteigende Vitamin A-Werte im Blut zur Folge hatte, ohne daß die Vitamin A-Aufnahme erhöht worden war. Da die Primaten und das Meerschweinchen die einzigen Säuger sind, die L-Ascorbinsäure nicht synthetisieren können (101), also Ratten nicht auf Vitamin C aus der Nahrung angewiesen sind, wurde weder der Vitamin A-Mangel noch die toxischen Auswirkungen einer Überdosierung durch Vitamin C beeinflusst (351, 946). Dagegen wurde bei einer bestimmten Ascorbinsäuredosis eine bessere Carotinausnutzung, gemessen an der Vitamin A-Speicherung der Leber, beobachtet (568). Bei Küken erhöhte die Ascorbinsäurebehandlung die Vitamin A-Konzentration der Leber (466), wenn die Tiere jedoch Vitamin A-frei ernährt wurden, beschleunigten Ascorbinsäuregaben die Entleerung der Vitamin A-Vorräte und verkürzten die durchschnittliche Lebensdauer. Obwohl Vitamin C auch für Küken nicht als essentieller Nahrungsfaktor angesehen wird, da es in den Nieren der Tiere in physiologisch ausreichenden Mengen synthetisiert werden kann (121) berichten PEREK und KENDLER (694) von einer Verbesserung der Eierproduktion und der Fruchtbarkeit von Hühnern durch Ascorbinsäurefütterung.

2.6.1.2 Einfluß von Retinol auf die Ascorbinsäure

Die Ascorbinsäurekonzentration in Gewebe und Blut ist abhängig von der Vitamin A-Versorgung. Diese Beziehung wurde bei Ratten (82, 449, 593, 594, 627, 799, 823, 824), Meerschweinchen (578, 579, 580), Kälbern (82, 382, 701) und auch beim Menschen (815) gefunden und wird besonders im

Vitamin A-Mangel deutlich. Das mag der Grund dafür sein, daß in wenigen Fällen (232, 754) keine Abhängigkeit des Ascorbinsäuregehaltes im Gewebe von der Vitamin A-Aufnahme gezeigt werden konnte. Als Ursache für die Wechselbeziehung kommt eine gestörte Synthese der Ascorbinsäure aus L-Gulonolacton in Frage, was aus mehreren Untersuchungen hervorgeht (302, 540, 747). Außerdem scheint die Hydroxylierung von Aminosäuren bei niedriger Ascorbinsäurekonzentration gehemmt zu sein. Im Vitamin A-Mangel wurden in den Geweben von Ratten höhere Konzentrationen von freiem Phenylalanin und Tyrosin und niedrigere von Threonin beobachtet (541). Ascorbinsäure ist nach LEVIN und Mitarbeiter (511) zur Hydroxylierung von Dopamin "in vitro" erforderlich, deshalb nahmen SESHADRI SASTRY und Mitarbeiter (779) an, daß eine Hemmung der Hydroxylierung dieser Aminosäuren von einer verminderten Ascorbinsäuresynthese im Vitamin A-Mangel herrührt. Diese Autoren konnten experimentell zeigen, daß die Werte der phenylhaltigen Aminosäuren von Ratten im Vitamin A-Mangel tatsächlich innerhalb kurzer Zeit zurückgingen, wenn den Tieren Ascorbinsäure injiziert wurde.

Bei lang anhaltender Verabreichung massiver Vitamin A-Dosen blieben die Ascorbinsäurekonzentrationen von Ratten und Meerschweinchen (238, 586) konstant, große Vitamin C-Mengen boten keinen Schutz gegen die toxische Vitamin A-Wirkung. MORGANO (646) erreichte jedoch, nachdem er 10 000 IE Vitamin A täglich 10 Tage lang verabreicht hatte, eine Abnahme der Ascorbinsäure- und Dehydroascorbinsäurekonzentrationen in Nebenniere, Leber und Gehirn. Entsprechend berichten GHOSH und Mitarbeiter (302) von einer Abnahme der L-Ascorbinsäuresynthese aus D-Glucuronolacton oder L-Gulonolacton in den Mikrosomen unter der Bedingung der A-Hypervitaminose. Die Vitamin C-Ausscheidung der Ratte durch den Urin fanden ANDRE und GANZIN (15) in der A-Hypervitaminose beträchtlich vermehrt.

2.6.2 Calciferol und Ascorbinsäure

Nach LECOQ und Mitarbeiter (501) konnte Ascorbinsäure in der experimentellen Rattenrachitis neuromuskuläre Störungen regulieren. Hohe Vitamin D-Dosen erhöhen nach DESMARAIS und MC GRAW (187, 577) den Vitamin C-Bedarf des Meerschweinchens. Sie untersuchten den Einfluß der Vitamine A und D auf das Wachstum und die Resistenz der Kapillaren des Meerschweinchens im Vitamin C-Mangel (580). Demnach scheint Vitamin A das Auftreten eines Skorbutus hinauszuzögern, während Vitamin D sein Erscheinen beschleunigt. Vitamin A mildert den ungünstigen Effekt des Vitamin D und erhöht die Vitamin C-Wirkung, während Vitamin D die Vitamin C-Wirkung schwächt. Bei Ratten ist die mikrosomale Umwandlung von L-Gulonolacton in Ascorbinsäure im Lebergewebe bei Tieren mit Vitamin D-Mangel gegenüber den Kontrolltieren geschwächt (302).

2.6.3 Tocopherol und Ascorbinsäure

Am Ascorbinsäuregehalt von Nebennieren, Milz und Leber der Ratte konnte festgestellt werden, daß Vitamin E die Ascorbinsäuresynthese begünstigt (10), (129). Die Herabsetzung der Ascorbinsäuresynthese ging auf die Hemmung eines mikrosomalen Enzyms, der Gulonolacton-Oxydase, zurück (470). "In vitro" konnten MC CAY und Mitarbeiter (571) in den Präparaten der Vitamin E-Mangeltiere durch Hinzufügen von α -Tocopherol die Synthese der Ascorbinsäure aktivieren. CARPENTER und andere (108, 112), die in den Mikrosomen von Ratten einen Anstieg der Fettperoxyde beobachteten, brachten dies mit dem erniedrigten Ascorbinsäuregehalt im Vitamin E-Mangel in Zusammenhang, sie schlossen, daß die Substanzen, die die Ascorbinsäuresynthese aktivieren (Co^{++} , Mn^{++} , Cr^{+++} , Äthylendiamintetraacetat, Dithizon, Tocopherol, Diphenyl-p-phenylendiamin und Santoquin) die Bildung von Peroxyden

hemmen. Die Ergebnisse von CHATTERJEE und Mitarbeiter (121) zeigten jedoch, daß die Wirkung der Antioxydantien nicht spezifisch zu sein scheint, da auch andere Substanzen die Ascorbinsäuresynthese in Vitamin E-Mangelratten stimulieren. Die Synthese der L-Ascorbinsäure aus L-Gulonolacton in den Mikrosomen von Maus, Ratte, Kaninchen, Küken und Schwein wurde noch von einer Reihe verschiedener Substanzen, darunter außer α -Tocopherol und Vitamin K₁, Chelatbildner, Alkalimetallsalze, Pentophosphate, gefördert. Der Zusatz von Vitamin K₁ vermochte ebenso wie Vitamin E die im Vitamin E-Mangel erniedrigte Aktivität der Gulonolacton-Oxydase wiederherstellen. Durch Verfüttern einer Nahrung mit einem hohen Gehalt an stark ungesättigten Fettsäuren und niedrigem Vitamin-E-Gehalt wurde in Experimenten von DAM und Mitarbeiter (159) an Hühnern eine exudative Diathese hervorgerufen. Diese konnte durch einen Zusatz von 0,5% Ascorbinsäure eingeschränkt werden. Bei anämischen Ratten ist die Hämoglobinregeneration durch Vitamin E-Gaben erheblich wirksamer, wenn gleichzeitig Ascorbinsäure mit Eisen verabreicht wird (343). Hierbei kann es sich jedoch lediglich um eine bessere Eisenausnutzung handeln und nicht um eine Wechselwirkung zwischen Ascorbinsäure und Tocopherol.

2.6.4 Phyllochinon und Ascorbinsäure

Vitamin K läßt die Vitamin C-Werte in Blut und Leber von Küken sichtlich ansteigen (858), und der Verlauf eines experimentellen Vitamin C-Mangels beim Meerschweinchen wird durch Vitamin K-Zufütterung beeinflusst. MITOLO und Mitarbeiter (612) gab 750, 1500, 3000 oder 4500 DAM-Einheiten Phyllochinon zu einer Skorbut erzeugenden Kost. Die kleinste Dosis wirkte sich nicht auf die Entwicklung des Skorbutus aus, die beiden nächst höheren Mengen verlängerten die Überlebenszeit um 3 bis 4 Tage und bei

3000 Einheiten täglich traten geringere Blutungen auf. Die höchste Dosis verschlimmerte den Skorbut und verursachte stärkere Blutungen.

2.6.5. Diskussion

Für die gegenseitige Beeinflussung der fettlöslichen Vitamine und der Ascorbinsäure kommen verschiedene Reaktionen in Frage. Der günstige Einfluß von Retinol auf die Ascorbinsäuregehalte von Geweben bzw. die negative Auswirkung eines Retinolmangels auf den Ascorbinsäurestoffwechsel scheint vom Einfluß des Retinols auf die Gulonolacton-Oxydase zu kommen. Da beim Menschen und Meerschweinchen keine Ascorbinsäuresynthese stattfindet, aber auch eine gegenseitige positive Beeinflussung der beiden Vitamine beobachtet wird, kommen noch andere Beziehungen in Betracht.

Die Hydroxylierung von Aminosäuren, die bei niedriger Ascorbinsäurekonzentration gehemmt ist, scheint im Retinolmangel ebenso erniedrigt zu sein, jedenfalls ist die Threoninausscheidung gegenüber anderen Aminosäuren im Retinolmangel erniedrigt (543). Calciferol tritt auch hierbei als Gegenspieler des Retinols auf; bei Rachitis wird die Threoninausscheidung erhöht (124). Der Antagonismus zwischen Retinol und Calciferol, der besonders deutlich in der Hypervitaminose in Erscheinung tritt, zeigt sich auch bei der Ascorbinsäuresynthese.

Der günstige Einfluß von Ascorbinsäure auf Retinol könnte darauf beruhen, daß Retinol in Gegenwart der Ascorbinsäure weniger schnell oxydiert wird. Mit dem Redoxacharakter könnten auch die Beziehungen zwischen Tocopherol und Ascorbinsäure zusammenhängen, da Ascorbinsäure in der Lage ist, Tocopherol zu sparen. Umgekehrt scheint auch Tocopherol die Aktivität der Gulonolacton-Oxydase zu aktivieren.

2.7 Beziehungen zwischen Tocopherol und Vitaminen der B-Gruppe

Für einen Synergismus zwischen Vitamin A und Vitaminen der B-Gruppe liegen keine Anhaltspunkte vor (162, 770), dagegen berechtigt eine Reihe von Untersuchungen zur Annahme, daß zwischen Vitamin B₆ und Tocopherol sowie zwischen Vitamin B₁₂ und Tocopherol wechselseitige Beziehungen bestehen.

2.7.1 Tocopherol und Pyridoxin

Ein Zeichen akuten Vitamin E-Mangels bei Affen und Kaninchen ist die Leukocytose; die Zahl der zirkulierenden Granulocyten nimmt deutlich zu, während die Zahl der Lymphocyten wenig verändert wird (209, 217). Vitamin B₆ ist ebenfalls an der Blutbildung beteiligt (279, 873, 893, 916). Da die Leukocytenveränderungen im Vitamin B₆-Mangel denen im Vitamin E-Mangel zu gleichen scheinen, untersuchten DINNING und Mitarbeiter (218) das Blutbild der Ratte im kombinierten Mangel der beiden Vitamine. Hierbei zeigten die Tiere eine starke Vermehrung der neutrophilen Blutkörperchen. Nach YOUNG und Mitarbeiter (938) konnte man bei Ratten, die sowohl im Vitamin E als auch Vitamin B₆ unterversorgt waren, eine erhöhte Allantoin- und Creatinausscheidung feststellen, die durch Zusatz eines der beiden Vitamine ausblieb. Dagegen wurde der im Vitamin B₆-Mangel gestörte Tryptophan-Stoffwechsel, gemessen an der Xanthurensäure-Ausscheidung, von Vitamin E nicht beeinflusst.

Da Pyridoxin auch einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel ausübt, mag dadurch eine indirekte Beziehung zu Vitamin E bestehen. Pyridoxinmangel bei Ratten bewirkt eine Abnahme des Gesamtfettes des Körpers und eine Abnahme des Neutralfettes der Leber, dagegen sind die Phospholipid- und Sterolfractionen unter dieser Bedingung nicht betroffen (115).

Bei der Vitamin B₆-Mangelratte ist auch die Speicherung der Vitamine A und E herabgesetzt (708).

2.7.2 Tocopherol und Cobalamin

LEE und Mitarbeiter (503) untersuchten bei verschiedenen Mausstämmen den Bedarf an Spurenelementen für die Fortpflanzung. Es ergab sich, daß die gestörte Fortpflanzung bei unzureichender Spurenelementversorgung durch zusätzliche Verabreichung von Vitamin E und B₁₂ korrigieren läßt, aber auch durch jeweils ein Vitamin.

GOYCO (325) fand, daß bei der Ausnutzung von Hefeprotein durch Ratten sowohl Vitamin E als auch B₁₂ eine günstige Wirkung ausübt. Dies wird von HOVE und HARDIN (416) bestätigt. Außerdem zeigt sich die günstige Wirkung beider Vitamine auf die Proteinausnutzung auch bei einer Vergiftung der Tiere durch CCl₄. Auch die Toxizität von DL-Methionin war in Abwesenheit der Vitamine E und B₁₂ und der Folsäure stärker ausgeprägt (360). Die Vergiftungserscheinungen konnten verhindert werden durch molaräquivalente Gaben von Glycin und Arginin bei gleichzeitiger Verabreichung der Vitamine, jedoch nicht ohne sie.

Zwischen Tocopherol und Pyridoxin sowie Tocopherol und Cobalamin scheinen also gewisse synergistische Wechselbeziehungen zu bestehen, die nach den vorliegenden Versuchsergebnissen wahrscheinlich nicht von direkten biochemischen Reaktionen zwischen den Vitaminen kommen, sondern von Sekundärwirkungen.

3. MÖGLICHE BIOCHEMISCHE URSACHEN FÜR DIE WECHSEL- BEZIEHUNGEN DER FETTLÖSLICHEN VITAMINE

3.1 Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf den Nukleinsäurestoffwechsel

3.1.1 Retinol

Neuere Untersuchungen zeigen im Gegensatz zu vorausgegangenen (207) eindeutig eine Stimulierung der Nukleinsäuresynthese durch Retinol. ORDOG und Mitarbeiter (682) verglichen die Wirkung des Vitamin A auf die Nukleinsäuregehalte in verschiedenen Organen von Ratten mit jenen, die eine Vitamin A-freie Kost erhielten. Die Nieren, Nebennieren, Duodenum und Diaphragma der mit Vitamin A ernährten Tiere zeigten statistisch signifikant höhere Konzentrationen an DNS. NIESAR (663) fand in den Organen von Ratten im Vitamin A-Mangel entsprechend dazu einen Abfall der DNS und RNS. Um zu prüfen, ob es sich bei diesem Rückgang des Nukleinsäuregehaltes um einen primären oder sekundären Prozeß im Vitamin A-Mangelzustand handelt, wurde durchschnittlich 160 - 200 g schweren Normaltieren 1000 IE Vitamin A-Palmitat subkutan in wässriger Emulsion appliziert. Unter diesen Bedingungen war in allen Organen, außer der Leber und Milz, ein Ansteigen der DNS sowie der RNS festzustellen, die RNS-Gehalte schienen jedoch in größerem Maße zuzunehmen. Bei Injektion von Retinol an Vitamin A-Mangel-Ratten (940) war nach zwei Stunden im Ileum und Colon die "in vivo"-Inkorporation von ^3H -Uridin in RNS deutlich erhöht. In der Leber und den Nieren war kein Effekt zu sehen, was nach Ansicht der Autoren daran liegt, daß diese Gewebe kein Schleimhautepithel besitzen und im Vitamin A-Mangel auch nicht primär betroffen sind. "In vitro" stimulierte Retinol ebenfalls die RNS-Synthese.

3.1.2 Calciferol

Nach STOHS (814) erhöhte die intraperitoneale Verabreichung von 2000 IE Vitamin D₃ an Ratten im Vitamin D-Mangel, die normale Mengen Ca und P erhielten, die Inkorporation von ³H-Orotsäure in Ribonukleinsäure in den Zellkernen, den Mikrosomen und dem Zytoplasma, aber nicht in den Mitochondrien der intestinalen Mucosa, innerhalb von 3 Stunden. Actinomycin D blockierte diese Auswirkungen des Vitamin D₃. Die Zellkernmarkierung war auch in Ratten erhöht, die hohe Ca- und niedrige P-Mengen erhielten, unter welchen Bedingungen Vitamin D das Wachstum nicht fördert. Die Radioaktivität war in der Leber und den Nieren nicht erhöht.

Nach NORMAN (669) wird die Synthese der Messenger-RNS in der Intestinalmucosa 1/2 Stunde nach einer Vitamin D-Gabe stimuliert. Die Nukleinsäuresynthese in den Epithylenplatten rachitischer Ratten ist erniedrigt und steigt bei Vitamin D-Verabreichung an, was am Einbau von Cytidin-³H gemessen wurde (546).

3.1.3 Tocopherol

YOUNG und DINNING (937) fanden zuerst eine Beziehung des Vitamin E zum Nukleinsäurestoffwechsel. Sie zeigten, daß Kaninchen im Vitamin E-Mangel erhöhte Mengen Allantoin ausscheiden. Als Erklärung boten sich mehrere Möglichkeiten. Vitamin E könnte einen verminderten Einbau von Nukleotiden in Gewebe-Nukleinsäuren bewirken, und ein kompensatorischer Anstieg der Purinsynthese könnte zu einer erhöhten Allantoinausscheidung führen. Die Autoren vermuteten jedoch, daß die vermehrte Allantoinausscheidung von einer erhöhten Umsatzrate der Nukleinsäuren herrührt. Weitere Versuche von DINNING (212) zeigten, daß im Vitamin E-Mangel

bei Ratten der Einbau von ^{14}C -Formiat in Nukleinsäuren, RNS und DNS, der Leber und der Skelettmuskeln zunahm. Dieses Ergebnis veranlaßte den Autor, eine erhöhte Umsatzrate von Nukleinsäuren durch Vitamin E-Mangel anzunehmen. Eine Bestätigung dieser Annahme erbrachte Versuche, die durch Vitamin E-Mangel eine gesteigerte DNS-Synthese in Kaninchen-Skelettmuskeln und in Skelettmuskeln und Knochenmark von Affen (214, 216) zeigten. Die Autoren sind der Ansicht, daß die klinischen Symptome im Vitamin E-Mangel Muskeldystrophie und Anämie bei Affen, auch mit den Veränderungen im Nukleinsäurestoffwechsel zusammenhängen.

3.1.4 Phyllochinon

Untersuchungen über den Blutgerinnungsvorgang bei der Ratte lassen OLSEN (677) zu dem Schluß kommen, daß der Actinomycin D-Effekt, die Vitamin K-Wirkung sowohl bei Vitamin K-Mangeltieren als auch bei mit Cumarin behandelten Tieren zu blockieren, mit der Blockierung der RNS-Synthese zusammenhängt, was für Actinomycin D wohl bekannt ist (25).

3.2 Beziehungen von Retinol, Tocopherol und Phyllochinon zur Atmungskette und zur oxydativen Phosphorylierung

3.2.1 Retinol

SEWARD und Mitarbeiter (780 - 782) zeigten, daß Leberhomogenate von Ratten, die mit einer exzessiven Vitamin-A-Menge gefüttert waren, eine anfängliche erhöhte Respirationsrate zeigten, der ein drastischer respiratorischer Abfall folgte; als Substrat diente Succinat oder α -Ketoglutarat. PECHENINA und Mitarbeiter (693) gaben Ratten eine tägliche Vitamin A-Menge von 20 000 IE und sahen,

daß dadurch ein Abkoppeln der oxydativen Phosphorylierung in den Leber- und Muskelmitochondrien stattgefunden hatte. Die mitochondriale ATP-ase-Aktivität stieg um 50% an. In neuesten Versuchen (488) zeigten Ratten, denen 90 - 95 Tage 400 oder 20 000 IE Vitamin A täglich im Futter verabreicht wurde, eine Erniedrigung der oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien. Tocopherol (50 mg) gleichzeitig mit 20 000 IE Vitamin A verabreicht, normalisierte das P:O - Verhältnis nicht, sondern beeinträchtigte es schon früher. DE LUCA (181, 182) hatte einen signifikanten anfänglichen Anstieg der Sauerstoffaufnahme durch Leberhomogenate von Vitamin A-Mangelratten festgestellt, wenn eine verschiedener Säuren des Krebszyklus als Substrat diente. VIGNAIS (872) bemerkte einen Anstieg der NAD-Phosphat-Cytochrom c-Reduktase und einen Abfall der Pyridinnukleotid-Transhydrogenase-Aktivitäten in Lebermitochondrien von Ratten im Vitamin A-Mangel. WOLF und Mitarbeiter (927) konnten jedoch durch einen Vitamin A-Mangel keine Veränderung der oxydativen Phosphorylierung in den Lebermitochondrien von Ratten in der A-Hypo- und A-Hypervitaminose. In beiden Fällen war das P:O -Verhältnis kleiner als in normalversorgten Tieren. Im Vitamin A-Mangel führte die Zugabe von Vitamin A "in vitro" und "in vivo" die oxydative Phosphorylierung auf Normalwerte zurück. Diese Autoren nehmen an, daß Vitamin A für die Mitochondrienmembran in einer optimalen Konzentration erforderlich ist, Konzentrationen darunter und darüber machen diese Membran instabil, was funktionelle Veränderungen von Enzymen verursacht, die an der oxydativen Phosphorylierung beteiligt sind.

3.2.2 Tocopherol

Einen Abfall der Respirationsrate in Lebern von Ratten im Vitamin E-Mangel beobachteten CORWIN und SCHWARZ (143).

WEINSTOCK und Mitarbeiter (889 - 891) berichteten ebenfalls von einer erniedrigten oxydativen Phosphorylierung in Präparaten von Ratten mit Vitamin E-Mangel.

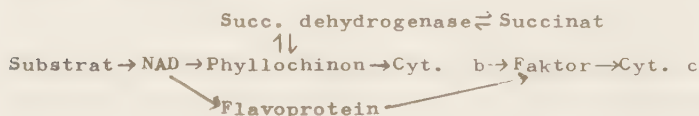
ALOISI (9) demonstrierte im dystrophischen Muskel von Meerschweinchen, daß das Cytochrom-Oxydase-System keinen Anstieg, eher einen Abfall der Aktivität zeigte und folgerte daraus, daß die höhere Sauerstoffaufnahme des dystrophischen Muskels nicht durch eine gesteigerte Aktivität der Atmungsenzyme kommen könne. BOUMAN und SLATER (77, 78) gelang es, die Gegenwart von α -Tocopherol in aktiven Enzympräparaten der Atmungskette aus Herzmuskel nachzuweisen. Nach Ansicht dieser Autoren beweist dies nicht die Beteiligung des Vitamins an der Atmungskette, die hohe Konzentration, in der es vorliegt, macht das jedoch sehr wahrscheinlich.

Die Bernsteinsäure-Cytochrom c-Reduktase wird durch die Extraktion inaktiviert (883 - 885), aber der Zusatz von α -Tocopherol, seinem Acetat und auch Vitamin K_1 hat eine teilweise Reaktivierung zur Folge. Die Tatsache, daß die Vitamine E, K_1 und K_2 gleich wirksam sind wie die entsprechenden Seitenketten zeigt nach Ansicht der Autoren, daß das Redoxsystem dieser Substanzen nicht für die Aktivierung verantwortlich ist, sondern, daß zur Reaktivierung des Enzyms isoprenartige Strukturen notwendig sind, die als Bausteine für funktionelle Anteile der Mitochondrien von Bedeutung sind. Auch Menadion hat einen Einfluß auf die Succinatoxydation (109). ZAITSEV (941) zeigten bei Kaninchen, daß im Vitamin E-Mangel die Oxydation von Glycero-phosphat-Aldehyd gehemmt ist. Durch Zusatz von NAD oder ADP + NAD wurde die Aktivität des Enzyms wieder erhöht.

3.2.3 Phyllochinon

Mitochondrien, die aus den Lebern von Küken in Vitamin K-Mangel isoliert waren, gaben ein niedrigeres P:O -

Verhältnis mit -Hydroxybutyrat als Substrat als Mitochondrien normaler Küken (555) und der Zusatz von Vitamin K_1 zu den Mitochondrien der Mangelküken erhöhte das Verhältnis $P:O$ auf den normalen Wert. Die Fähigkeit von Vitamin K_3 den analogen Prozeß der photosynthetischen Phosphorylierung zu stimulieren (18) kann als Unterstützung der Ergebnisse von MARTIUS und Mitarbeiter (554) angesehen werden. Die Auffindung einer NAD-spezifischen Phyllochinonreduktase (1) hatte MARTIUS (552) zu der Auffassung gebracht, daß in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Phosphorylierungsversuchen, das Phyllochinon am Beginn der Atmungskette eingeschaltet ist und den Wasserstoff der Codehydrase übernimmt. Er nahm an, daß Phyllochinon Wasserstoff oder Elektronen nach folgendem Schema übertrage:

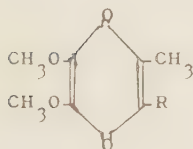


Versuche von BRODIE (zit. nach 494) unterstützen die Richtigkeit dieser Annahme.

WEBER und Mitarbeiter (883, 884) zeigten, daß Vitamin K_1 und K_2 ebenso wie Vitamin E die Bernsteinsäure-Cytochrom c-Reduktase reaktivieren. Da Menadion als Acceptor im NADPH-Cytochrom c-Reduktase-System fungieren kann (456, 666) untersuchten HILL und Mitarbeiter (404) den Sauerstoffverbrauch bezogen auf die Fettperoxydation in den Mikrosomen. Bei Tieren im Vitamin K_1 -Mangel nimmt der Sauerstoffverbrauch ab. Demnach verhält sich Vitamin K_1 wie Menadion als Acceptor, jedoch in geringerem Ausmaß.

3.3 Beziehungen von Retinol und Tocopherol zu Ubichinon

Die Bezeichnung Ubichinon wird für Substanzen mit folgender Struktur angewandt:



Dabei ist "R" eine ungesättigte Seitenkette, in der sich die verschiedenen Ubichinone unterscheiden (312, 648).

Das weitverbreitete Vorkommen und seine Eigenschaft zur reversiblen Oxydation-Reduktion ließ vermuten, daß es sich um eine Substanz mit biochemischer Bedeutung handelt (647, 649). PUMPHREY und Mitarbeiter (716) konnten nachweisen, daß Ubichinon kraft seiner Redox-Eigenschaft eine Komponente der Atmungskette ist, indem sie die Reduktion von endogenem Ubichinon durch ein Enzympräparat des Cytochrom c-Reduktase-Systems zeigten.

3.3.1 Retinol

Die Konzentration von Ubichinon in der Rattenleber ist abhängig von der Vitamin A-Versorgung des Tieres (516, 651). Ein Anstieg der Ubichinonwerte in der Leber sind ein frühes biochemisches Kennzeichen des Vitamin A-Mangels, sie steigen mit Fortschreiten des Mangels stetig an. Die Untersuchung von Herzgewebe ergab, daß der Anstieg nicht in allen Geweben gleichmäßig ist (631). Die Ubichinonkonzentration in der Leber war laut DONCHENKO (221) bei Ratten im Vitamin A-Mangel 5-fach gegenüber Kontrolltieren erhöht. Die Untersuchung der intrazellulären Verteilung ergab, daß die Konzentration von Ubichinon in den Mitochondrien vom Alter der Tiere abhängt und etwa 60% des Gesamtgehaltes ausmacht.

In der A-Hypervitaminose nimmt die Konzentration und die Synthese von Ubichinon in der Leber ab (492). GLOOR und WISS (313, 314) zeigten, daß die Radioaktivität im Leberubichinon der Ratte, die der Verabreichung von markiertem Mevalonat folgt, von der Vitamin A-Versorgung abhängig ist. Ubichinon 45 und 50, die als Gemisch in der Rattenleber vorliegen, brauchen beide zur Synthese ihrer Seitenkette als Vorläufer Mevalonsäure (917). Demnach ist die Beziehung des Vitamins zu Ubichinon metabolischer Natur. JOSHI und RAMASARMA (452) untersuchten dies ebenfalls, indem sie 2- ^{14}C -Mevalonat an Ratten im Vitamin A-Mangel verabreichten. Da aber sowohl ^{14}C -Ubichromenol als auch ^{14}C -Ubichinon in den Lebern der Mangeltiere nicht nur in größerer Menge vorhanden war als in den Normaltieren, sondern auch längere Zeit dort verblieb, wurde vermutet, daß die Anhäufung von Ubichinon im Vitamin A-Mangel nicht einer gesteigerten Synthese, sondern einem verlangsamten Katabolismus zuzuschreiben ist.

LOWE und Mitarbeiter (517) zeigten, daß die Ubichinonkonzentrationen in der Leber von Hühnern während des Vitamin A-Mangels nicht ansteigt, entsprechend sind die Ergebnisse von PHILLIPS (700) beim Meerschweinchen. Demnach läge der Einfluß von Vitamin A auf Ubichinon nicht oder jedenfalls nicht ausschließlich an einer direkten Stoffwechselwirkung.

3.3.2 Tocopherol

GREEN, EDWIN, DIPLOCK und BUNYAN (219, 236, 237, 335 - 337) haben in einer Serie von Untersuchungen gezeigt, daß bei Ratten eine Beziehung zwischen der Vitamin E-Versorgung und den Ubichinongehalten der Gewebe besteht. Sie fanden in Geweben mit hoher Vitamin E-Konzentration auch hohe Ubichinonwerte. Außerdem wurden im Vitamin E-Mangel sehr niedrige Ubichinonmengen beobachtet. Die Verabreichung von α -Tocopherol an Mangeltiere, 48 Stunden bevor sie getötet

wurden, bewirkte in allen untersuchten Geweben einen Ubichinonanstieg. Obige Autoren zeigten auch, daß im Vitamin A-Mangel Ubichinon und Vitamin E in der Leber, nicht aber in den anderen Organen zunimmt. Hier wurde durch eine Vitamin A-Verabreichung (1600 IE) 48 Stunden vor der Tötung (335) keine Beeinflussung der Ubichinongehalte beobachtet. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse so, daß erhöhte Vitamin E-Konzentrationen, die fast immer den Vitamin A-Mangel begleiten, die wesentliche Rolle bei ansteigenden Ubichinon-Konzentrationen spielen.

Untersuchungen von DRAPER und Mitarbeiter (148, 212, 225) haben gezeigt, daß charakteristische Vitamin E-Mangelercheinungen auf die Behandlung mit gewissen, nicht strukturverwandten synthetischen Antioxydantien, besonders N,N'-diphenyl-p-phenylendiamin (DPPD) ansprechen. GREEN und Mitarbeiter (219), 236, 335) erkannten jedoch, daß weder DPPD noch Santoquin in der Lage waren, alimentäre Tocopherolgaben so zu ersetzen, daß die Ubichinonwerte aufrechterhalten blieben. Demnach spielt Vitamin E im Ubichinon-Stoffwechsel eine spezifische Rolle, die nicht auf seiner Antioxydanseigenschaft beruht. Eine Reihe von Autoren (505, 626, 650, 651, 699) fanden jedoch keine Veränderung der Ubichinongehalte in der Leber durch Vitamin E-Mangel. GREEN und Mitarbeiter (335) führen das auf die unterschiedlichen Vitamin A-Gehalte der Kost zurück, ihre Kostform enthielt weit mehr Vitamin A als die von MORTON und PHILLIPS (650, 651). Außerdem wird von PHILLIPS (699) auch ein Einfluß anderer Nahrungsfaktoren in Betracht gezogen.

Die Beziehungen zwischen Ubichinon und Vitamin E sind auch aus der Sicht zu betrachten, daß Ubichinon als strukturverwandte Substanz Vitamin E-Funktionen übernehmen könnte. Bei klinischer Verabreichung waren beide Stoffe bei Kindern

mit Anämie hämatologisch und hinsichtlich Creatin wirksam (277). Da Ubichinon außerdem etwa die gleiche Antioxydanswirkung wie α -Tocopherol zeigt (589) erklärt sich daraus seine Wirkung gegen Vitamin E-Mangelerscheinungen bei einigen Species.

3.4 Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf biologische Membranen

3.4.1 Retinol

Die Volumenänderung von Zellpartikeln bei Variation des Suspensionsmilieus ist nicht nur osmotisch bedingt, sondern auch chemischer Natur, deren Mechanismus nicht bekannt ist (721). Erythrocyten von Kaninchen wurden "in vitro" durch Vitamin A-Alkohol zur Hämolyse gebracht und die Veränderungen der Feinstruktur der Zelle während des Vorgangs mit Hilfe des Phasenkontrast-Mikroskops und elektronenmikroskopisch untersucht (310). Nach einer Minute zeigten die Zellen verschiedene bizarre Formen mit beträchtlich vergrößerter Oberfläche gegenüber unbehandelten Zellen. An der Oberfläche erschienen große Absonderungen, woraus sich Vakuolen bildeten in einem Prozeß, der der Mikropycytose ähnelt. Dann wurden die Zellen kugelförmig und der Austritt des Hämoglobins begann mit den ersten Brüchen in der Membran.

LUCY und DINGLE (518) erzeugten bei Erythrocyten von Kaninchen durch Inkubation mit Vitamin A eine rasche Lysis der Zellen. Der Hämoglobinverlust verlief linear mit der Zeit. In Gegenwart von Serum wurde die Hämolyse gehemmt. Hohe Retinolmengen beschleunigten die durch Dialursäure oder H_2O_2 verursachte Hämolyse (490). DINGLE und LUCY (204) untersuchten den Hämolysevorgang an Erythrocyten von Kaninchen, Schweinen, Rindern, Ratten und Menschen und fanden, daß die Wirkungsweise eines Vitamin A-Überangebots der

normalen Wirkung des Vitamins entspricht. Die Autoren stellten die Hypothese auf, daß der Ort der Vitaminwirkung die Lipoproteinmembran der Zelle und ihrer Organellen ist, nachdem schon FELL und Mitarbeiter (263) die Wirkung großer Vitamin A-Mengen damit erklärten, daß das Vitamin die Permeabilität der intrazellulären Partikel, besonders der Mitochondrien und Lysosomen verändert.

Der Zusatz von Vitamin A zu Fibroblasten in gepufferter Salzlösung (202) verursachte lokale Ausdehnungen der Zellmembran, die schließlich zerstört wird, die Kernmembran wird auch beschädigt, was jedoch manchmal erst sichtbar wurde, wenn die Zellmembran ganz verschwunden war. Das Zytoplasma zeigte zahlreiche große Granula, die Mitochondrien schwellen an und ihre innere Struktur verzerrte sich. Vitamin A verursachte auch bei isolierten Mitochondrien der Rattenleber eine schnelle Anschwellung (522).

Die Lysosomen, spezifische zytoplasmatische Partikel, enthalten eine Reihe von löslichen sauren Hydrolasen und sind mit einer Lipoproteinmembran umgeben, die normalerweise als Barriere fungiert zwischen den Enzymen innerhalb der Partikel und Stoffen, die Substrate dieser Enzyme sind (178). Die Stabilität der Lysosomen aus Kaninchenleber nahm durch Zugabe von Vitamin A ab und führte zur Zerstörung der Lysosomenmembran (673). FRIMMER (287) beobachtete durch Zusatz von Vitamin A zum Perfusionsmedium isoliert durchströmter Rattenlebern einen beschleunigten Austritt von β -Glucuronidase und denkt als Erklärung an eine Labilisierung von Lysosomenmembranen, die zwangsläufig eine Erhöhung der Durchlässigkeit für partikelgebundene Enzyme zur Folge hat.

LUCY und DINGLE (519) vermuten hinter dem Einfluß des Vitamin A auf Membransysteme eine Protein - Vitamin A - Lipid - Wechselwirkung, eine Wechselwirkung des Vitamins mit Komponenten der Lipoproteinmembran und exogenem Protein. Die Autoren vertreten die Ansicht, daß Vitamin A Membranen zu stabilisieren vermag, indem es als "cross-linking agent" zwischen Fett und Protein wirkt; die günstig gelegenen Methylgruppen des Vitamins könnten sich mit denen von Cholesterin durch "van der Waalsche Kräfte" verbinden, während seine Hydroxylgruppen sich über Wasserstoffbrücken an Protein binden. Nach KRAUSE und Mitarbeiter (484) und LAWRENCE (495) ist der Phospholipidumsatz in Mikrosomen-, Mitochondrien- und löslichen Fraktionen durch Retinolmangel angestiegen, was mit radioaktiv markiertem Phosphor nachgewiesen wurde. Auch in der A-Hypervitaminose ist der Phospholipidstoffwechsel verändert; die ^{32}P -Inkorporation in Phosphatidyl-Äthanolamin, Lecithin und Sphingomyelin nahm bei hypervitaminotischen Ratten ab, während Lysolecithin einen erhöhten ^{32}P -Einbau zeigte (599, 600).

3.4.2 Calciferol

BLAZHEVICH und Mitarbeiter (65, 808) haben gezeigt, daß Vitamin D_2 eine schädigende Wirkung auf Struktur und Funktion der Lipoproteinmembran der Zelle und der subzellulären Organoiden ausübt. Das Vitamin ruft eine schnelle Hämolyse der roten Blutkörperchen in isotonischer Lösung hervor, beschleunigt die Schwellung der Mitochondrien und unterdrückt ihre ATP-induzierte Kontraktion. Die Autoren fanden, daß Vitamin D_2 die Stabilität der Gewebelipide gegen oxydative Prozesse herabsetzt. Unter dem Einfluß, allerdings hoher, Vitamin D-Dosen kommt es zur Bildung von peroxydähnlichen Verbindungen, die insbesondere

Membranlipide angreifen und zerstören. Ob physiologische Vitamin D-Dosen ähnliche Wirkungen induzieren, ist unbekannt.

Nierenmitochondrien von Vitamin D-Mangelratten sind vergrößert und zeigen morphologische Veränderungen, was durch Vitamin D-Gaben verhindert wurde. Da von Ca^{++} bekannt ist, daß es isolierte Mitochondrien zum Anschwellen bringt, lassen die Autoren offen (183, 243), ob es sich hierbei um eine reine Wirkung der Ca -Ionen handelt. RASMUSSEN und DE LUCA (729) konnten beobachten, daß der Transport von Calcium und Phosphat durch Mitochondrienmembranen bei der Rachitis beeinträchtigt ist und durch Vitamin D normalisiert werden kann. Phospholipide sind am Transport von Kationen durch Lipoidmembranen beteiligt. Nach THOMPSON und DE LUCA (849) ist Calciferol in der Lage, die Inkorporation von ^{32}P in Phospholipide der Intestinalmucosa zu stimulieren, so daß sich die Veränderung der Membranpermeabilität durch Calciferol durch seinen Einfluß auf den Phospholipidmetabolismus erklären ließe.

3.4.3 Tocopherol

GYÖRGY und ROSE (355, 356, 753) erkannten, daß die Hämolyse der Erythrocyten in Dialursäure als Maßstab zur Erkennung eines Tocopherolmangels gelten kann. Erhöhte Neigung zur Hämolyse und Anämie (216) als Folge eines Vitamin E-Mangels wurde von MARVIN und Mitarbeiter (557) bei Affen näher untersucht. Es zeigte sich, daß in der Vitamin E-Unterversorgung die Lebenszeit der Erythrocyten herabgesetzt ist, und die Autoren glauben, daß hierbei Lipide der Erythrocyten weniger geschützt sind, und daraus eine größere Brüchigkeit der Erythrocyten und Hämolyse resultiert.

"In vitro"-Hämolyse der Erythrocyten von Vitamin E-Mangelratten konnten CHRISTENSEN und Mitarbeiter (126) durch

Verabreichung von Methylenblau an die Tiere weitgehend verhindern. Nach NITOWSKY und Mitarbeiter (322, 667) läßt die Beziehung zwischen der Fähigkeit verschiedener Antioxydantien beides, die Hämolyse und die Oxydation ungesättigter Fettsäuren zu hemmen, die Vermutung zu, daß Tocopherol die Erythrocyten stabil erhält, indem es eine Oxydase-Wirkung auf ungesättigte Fettsäuren der Zellmembran hemmt, wie auch JACOB und LUX (434) annehmen. Andere Autoren (674) führen die Membranfragilität im Vitamin E-Mangel darauf zurück, daß der Einbau von Fettsäuren in den Phospholipidanteil der Membran gestört ist. MOORE und Mitarbeiter (638) untersuchten an Ratten, ob die erhöhte Neigung der Nierentubuli zu Autolyse "post mortem", die als für den Vitamin E-Mangel normal angesehen wird, mit Veränderungen der lysosomalen Aktivität zusammenhängen könnte. Die Tocopherol-Mangeltiere zeigten sowohl eine wesentlich erhöhte Autolyse der Niere "post mortem" als auch eine erhöhte Enzymaktivität der Lysosomen-Präparate aus frischem Gewebe. Die Erythrocyten der Tiere zeigten schon in einem früheren Stadium des Mangels geringere Resistenz gegen die Hämolyse als die Neigung zur Nierenautolyse begann.

3.4.4 Phyllochinon

Phyllochinon kann die Resistenz der Erythrocyten gegen Hämolyse in Dialursäure oder H_2O_2 erhöhen, wenn auch nicht in gleichem Maße wie Tocopherol (862).

3.4.5 Retinol - Tocopherol - Wechselwirkungen

GLAUERT und Mitarbeiter (310) haben gezeigt, daß α -Tocopherol die Wirkung von Retinol auf die Zellmembranstabilität umkehrt. Nach MARVIN und Mitarbeiter (557) konnte die Verkürzung der Lebensdauer der Erythrocyten im Tocopherol-Mangel (bei Affen) durch Retinol-Gaben aufgehoben werden.

Verlängerte Inkubation verursacht schnellere Enzymfreisetzung aus der mitochondrien- und lysosomenreichen Fraktion von Retinol-Mangelratten, die eine normale Dosis an Nahrungstocopherol erhalten, als bei Kontrolltieren ohne Retinolmangel. Erhöhtes Nahrungs- α -Tocopherol kehrte dieses Phänomen um. Erythrocyten von Vitamin A-Mangelratten mit niedriger Tocopherolaufnahme (749) für eine hypotonische Lysis als jene von "pair-fed"-Tieren, die ausreichend Retinol erhielten. Nach ANDERSON und Mitarbeiter (14) hängt die Vergrößerung der Erythrocyten im Retinolmangel von der gleichzeitig verabreichten Tocopherolmenge ab, wobei eine niedrige Dosis die Verformung besser verhindert als eine hohe. Kleine Mengen Vitamin A (201), Konzentrationen von 0,1 - 1,0 mcg/ml schützten Erythrocyten verschiedener Species gegen eine hypotonische Hämolyse, die Wirkung wurde in Gegenwart von Tocopherol verlängert.

Die Membranstabilität, die durch Vitamin A-Überdosis hervorgerufen wurde, konnte durch Vitamin E weitgehend verhindert werden. So wird "in vitro" die Freisetzung von Hämoglobin, die nach Behandlung von Kaninchenerythrocyten mit Vitamin A (15 mcg/ml) bei 37°C in 15 Minuten auftritt, durch α -Tocopherol verhindert (205), wenn dieses in äquimolarer Menge anwesend ist. Nach Ansicht dieser Autoren ist es nach einer Reihe von Beobachtungen unwahrscheinlich, daß diese hemmende Wirkung von Vitamin E darauf beruht, daß es das Vitamin A am Durchdringen durch die Membran der Erythrocyten hindert. Die Hämolysewirkung von Vitamin A wird von KAMEYAMA (455) als 2-Stufen-Prozeß erklärt:

1. Durchdringung der Membran durch Retinol
2. Oxydation des Vitamin A-Alkohols

Der 2. Prozeß wird durch Vitamin E-Acetat gehemmt.

3.4.6 Retinol - Calciferol - Wechselwirkungen

BILLITERI und RAOUL (56) untersuchten den Antagonismus der Vitamine A und D an Lysosomen von Ratten. "In vitro" reduzierte das Vitamin D die Freisetzung der sauren Phosphatase und der β -Glucuronidase, die durch Retinol auf die Lysosomensuspension normaler Ratten hervorgerufen wurde. Allein angewendet hatte das Vitamin D keine Wirkung auf die Freisetzung dieser Enzyme. Vitamin D schwächte die Anschwellung der Mitochondrien durch das Retinol. "In vitro" riefen sowohl die A-Hypervitaminose als auch die D-Hypervitaminose eine Schwächung der Schwellung der Lebermitochondrien hervor.

Bei Mäusen mit A-Hypervitaminose bleibt die Phosphataseaktivität gleich (59) und nimmt bei gleichzeitig hohen Vitamin D-Gaben leicht, jedoch nicht signifikant, ab. Die "freie" Phosphataseaktivität zeigte auch hier deutlich, daß die Stabilität der Lysosomen durch Vitamin A-Überdosierung abgesunken war und durch Vitamin D entgegengesetzt beeinflußt wurde.

3.4.7 Retinol - Phyllochinon - Wechselwirkungen

Die Instabilität der Colon-Lysosomen von Ratten in der A-Hypervitaminose zeigte sich in einer Erhöhung der freien Aktivität der lysosomalen Enzyme β -Glucuronidase, saure Phosphatase und Arylsulfatase. Diese Erhöhung der freien Aktivität lysosomaler Enzyme konnte durch orale Verabreichung von Vitamin K₁ verhindert werden. Die Autoren (697) schließen daraus, daß beide Vitamine A und K für die Aufrechterhaltung einer intakten Lysosomenmembran mitverantwortlich sind.

3.5 Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf Enzymaktivitäten

Lysosomen, Zytoplasma-Partikel, die zuerst in Rattenleber identifiziert wurden, aber in zahlreichen tierischen Geweben vorkommen, werden im wesentlichen durch den Gehalt einer Anzahl saurer Hydrolasen charakterisiert (176, 179, 421). Die Lysosomen haben einen Durchmesser von $0,4 \mu$ und sind von einer Lipoproteinmembran umgeben; die Enzyme liegen in gelöster Form vor. Die Membran fungiert als wirk-same Barriere zwischen Enzymen und ihren Substraten. Die Partikel-Membran scheint den Zellinhalt vor der Verdauung durch die lysosomalen Enzyme zu schützen, während Verlet-zungen dieser Membran die Diffusion der hydrolytischen Enzyme in das umgebende Zytoplasma erlauben und eine auto-lytische Schädigung der Zelle erzeugen, die zum Zelltod und Nekrose führen kann. Das macht erklärlich, daß Stoffe, die die lysosomale Membran stabilisieren, autolytische Prozesse stimulieren, während solche, die sie festigen, die Autolyse verhindern oder verzögern. Daß solche Stoffe vorzugsweise, aber nicht ausschließlich unter fettlöslichen Substanzen zu finden sind, liegt nach DE DUVE und Mitarbei-ter (179) an der Lipoproteinnatur der Lysosomenmembran. Die Untersuchungen von SAWANT und Mitarbeiter (185, 768, 769) lassen vermuten, daß die lysosomalen Enzyme nicht an die Membran gebunden sind, etwa als Lipoproteinkomplex. Der Einfluß der fettlöslichen Vitamine auf die Lysosomenmembran äußert sich in einer Veränderung der Enzymfreisetzung.

3.5.1 Retinol

DINGLE und LUCY (199, 203) suspendierten Rattenleber-Lyso-somen in 0,25 M Rohrzuckerlösung und behandelten mit Vita-min A, was die Freisetzung eines proteolytischen Enzyms zur Folge hatte. Weitere Untersuchungen an Knorpelkulturen von Kükenembryonen und an isolierten Rattenleber-Lysosomen

(261, 262) sollten die Spezifität des Retinols zeigen. Vitamin A-Derivate, Terpene und Alkohole, wurden auf ihre Fähigkeit überprüft, die Vitamin A-Wirkung auf Knorpelsubstanz und die Freisetzung von Cathepsin aus isolierten Lysosomen zu reproduzieren. Ungefähr $2/3$ der gebundenen Protease aus Lysosomen der Rattenleber wurden bei $0,7 \mu\text{Mol}$ Retinol/ml freigesetzt. Vitamin A-Säure hatte eine dem Vitamin A vergleichbare Wirkung, jedoch andere Retinol-Derivate waren unwirksam, die Terpene hatte 25% der Vitamin A-Wirksamkeit. Bei höheren Konzentrationen nahm die Spezifität des Vitamins bei isolierten Lysosomen ab, jedoch wird seine Wirkung auf Knorpelkulturen als hoch spezifisch bezeichnet.

DINGLE, SHARMAN und MOORE (208) untersuchten den Einfluß von Retinol auf die proteolytische Aktivität von Leber- und Nierenextrakten der Ratte. In den Lysosomen-Präparaten aus Nieren und Lebern wurde die proteolytische Aktivität gemessen, nach Detergentien-Behandlung im ganzen Homogenat (totale Aktivität), nach 20. Min. (gebundene Aktivität) und ohne Detergentien-Behandlung im Überstand (freie Aktivität). Bei Ratten in der A-Hypervitaminose war die freie Aktivität und in kleinerem Maße die totale Aktivität erhöht. Die freie Aktivität war auch bei den meisten Ratten in der A-Vitaminose erhöht, jedoch nicht so stark wie in der Hypervitaminose. Die totale und freie Aktivität, aber nicht die gebundene Aktivität waren in der Niere höher als in den entsprechenden Leber-Präparaten, was mit Ergebnissen von WEISSMANN und THOMAS (897) übereinstimmt.

Cathepsin, β -Glucuronidase, saure Phosphatase

Diese drei Enzyme sind nach GIANETTO und DE DUVE (305) in den gleichen Zellpartikeln vorhanden. In den Leberhomogenaten von jungen Kaninchen, die hohe Dosen Vitamin A-Säure erhalten hatten, verursachten die "in vitro"-

Inkubation und ultraviolette Bestrahlung eine stärkere Freisetzung der β -Glucuronidase und der sauren Phosphatase als bei den Kontrolltieren (897). Cortison wirkte diesem Effekt entgegen. In akuter A-Hypervitaminose bei Meerschweinchen und Küken waren sowohl Cathepsin-, β -Glucuronidase- als auch die saure Phosphatase-Aktivität erhöht (897, 838). Entsprechend erreichten FRIMMER und Mitarbeiter (288) durch Zugabe von hohen Vitamin A-Dosen zum Perfusionsmedium isoliert durchströmter Rattenleber einen beschleunigten Austritt von β -Glucuronidase. Nach anderen Autoren (422, 834) wurde die Aktivität der β -Glucuronidase aus Rattencolon durch Vitamin A gehemmt, was an der nicht vergleichbaren Dosierung gelegen haben könnte.

Alkalische Phosphatase

Die Inkorporation von radioaktivem Leucin in elektrophoretisch getrennte Proteine aus Mausschwanzepidermis zeigte, daß die Synthese der alkalischen Phosphatase durch Vitamin A stimuliert wurde (739). In der A-Hypervitaminose der Ratte ist der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma erniedrigt (816).

ATP-ase

Nach Verabreichung massiver Vitamin A-Dosen an Ratten (50 000 IE/Tag) stieg die Aktivität in Gehirn, Herz und Lungen an, die Enzymaktivität der Nieren wurde nicht beeinflusst (683). PECHENINA und Mitarbeiter (693) konnten bei Ratten nach täglichen Gaben von 20 000 IE einen Anstieg der ATP-ase-Aktivität der Mitochondrien um 50% feststellen. Die "in vitro"-Versuche von KAMEYAMA (455) stimmen damit nicht überein. Hierbei wurde die (Na^+ + K^+)-abhängige ATP-ase-Aktivität fast ganz gehemmt bei Konzentrationen 0,75 μMol Retinol/mg Erythrocytenprotein

und die ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-unabhängige Aktivität war bei 2 μMol Retinol/mg Erythrocytenprotein bei 60%. Für die Aktivität der Adenosin-5'-triphosphat-Sulfatadenyl-Transferase scheint Vitamin A keine direkte Rolle zu spielen (300).

ATP-Sulfurylase

Das aktivierende Enzym ATP-Sulfurylase war in der Leber von Vitamin A-Mangel-Ratten gegenüber Normaltieren erniedrigt (822).

Arylsulfatase

Die Arylsulfatase-Aktivität im Colon von Ratten wurde durch Zugabe von Vitamin A-Alkohol "in vitro" erhöht (422). Durch exzessive Vitamin A-Verfütterung an Küken wurde die Aktivität dieses Enzyms im Plasma der Tiere ebenfalls erhöht (838).

Mucopolysaccharid synthetisierende Enzyme

WOLF, VARANDANI und JOHNSON (928) stellten aus dem Homogenat von Schweinecolon-Mucosa eine Enzymfraktion her, die nach Inkubation mit markiertem Sulfat und markierter Glucose markiertes Mucopolysaccharid erzeugte. Diese Enzyme waren bei Tieren im Vitamin A-Mangel erniedrigt und konnten durch Zugabe von Vitamin A reaktiviert werden. Bei Behandlung mit einer sehr hohen Dosis Retinol wurde ein Anstieg der Aktivität der Leber-Hyaluronidase von Ratten beobachtet (477). Die Autoren schließen daraus, daß die Veränderungen der Mucopolysaccharide in der A-Hypervitaminose in Rattenleber nicht nur ein Ergebnis der Aktivierung proteolytischer Enzyme sind, die die Protein-Polysaccharid-Verkettung angreifen, wie von

THOMAS und Mitarbeiter (845) vermutet wird, sondern auch das Ergebnis der Aktivierung hydrolytischer Enzyme, die die Polysaccharidkette direkt spalten, besonders die lysosomale Hyaluronidase.

3.5.2 Calciferol

ATP-ase

SPIRICEV und BLAZHEIEVIC (806) gaben zu einer Suspension roter Blutkörperchen von Ratten Vitamin D₂. In einer Konzentration von 0,25 mM induzierte das Vitamin die Peroxydation von Fetten und hemmte die Aktivität der Adenosin-triphosphatase. Diesem Effekt wirkten α -Tocopherol und andere Antioxydantien (Propylgallat, butyliertes Hydroxytoluol, Quercetin und Rutin) in 0,25 bis 0,5 mM Konzentrationen entgegen. Die Autoren nehmen an, daß der hemmende Effekt des Vitamin D₂ auf die ATP-ase mit der Peroxydation der Zellmembranlipide zusammenhängt. Bei rachitischen Kindern sowie bei solchen, die eine D-Hypervitaminose zeigten, fand PLYASKOVA (706) die ATP-ase-Aktivität ebenfalls erniedrigt. Bei extraossären Verkalkungsprozessen, die durch Vitamin D-Überdosierung hervorgerufen werden, verkalken im subzellulären Bereich Mitochondrien und Cytosomen (777). Diese Verkalkungen stellen aktive Stoffwechselvorgänge dar und gehen mit einer Erhöhung der ATP-ase-Aktivität einher (304).

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

BERNI CANINI und Mitarbeiter (47) fanden einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und dem Erythrocytenstoffwechsel. Bei rachitischen Kindern war der Wert der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in den Erythrocyten höher als bei normalen Kindern. Nach einer massiven Vitamin D-Gabe (0,5 mg/kg Körpergewicht) fielen die Werte bei gesunden

Kindern stark ab und waren nach 48 Stunden wieder auf der vorherigen Höhe. Bei rachitischen Kindern war der Anfall stärker und nach 48 Stunden noch größer als nach 24 Stunden.

Aconitase

Die Aconitase wird durch Vitamin D₂ gehemmt. Das bietet nach Ansicht von BRUCHMANN (90) eine Erklärungsmöglichkeit für die hypercalcämische Wirkung hoher Dosen des Vitamins. Die Mobilisierung des Calciums würde durch eine Anhäufung von Citronensäure eintreten können, die als Folge der Aconitasehemmung möglich ist.

Coccarboxylase

Bei Ratten, die eine Kost mit oder ohne Vitamin D erhielten, beobachtete BARBIERI (30) in den Metaphysenknorpeln in Abwesenheit von Vitamin D eine viel schwächere Coccarboxylase-Aktivität. Nach 20 Tagen betrug sie, gemessen in $\mu\text{g}/\text{Frischgewebe}$, 5,03 gegen 7,14 und nach 40 Tagen 3,43 gegen 6,03.

Esterase

BARSEGJAN (316) untersuchte die Aktivität der Acetylcholin-Esterase, Butyrylcholin-Esterase, Aliesterase und Phospho-mono-Esterase I im Blut von 153 Kindern unter einem Jahr, die Rachitis verschiedener Grade hatten. Die Enzymaktivität war immer höher als bei vergleichbaren gesunden Kindern. Zwischen den Enzymwerten und der Schwere der Krankheit konnte kein Verhältnis gefunden werden. Nach Behandlung mit Vitamin D-Präparaten sank die Enzymaktivität mit Verschwinden der schweren Krankheitssymptome wieder ab.

Hohe Calciferoldosen führten bei Ratten zu einem schnellen Anstieg der Phosphomono-Esterase I und II (944).

Alkalische Phosphatase

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase in Blut und Knochen von Ratten ist von der Höhe des Calciumgehaltes der Kost abhängig und kann durch unterschiedliche Vitamin D-Verabreichung beeinflusst werden (320). Nach STANBURY und Mitarbeiter (811) und MC LEAN und URIST (585) ist bei Ratten die Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum nur durch eine vermehrte Osteoblastenaktivität bedingt. Durch die Arbeiten mehrerer Autoren (296, 539, 859) wurde erwiesen, daß anorganisches Phosphat ein Korepressor für die alkalische Phosphatase-Produktion bei Colibakterien darstellt. Die Bakterien produzieren umso mehr alkalische Phosphatase, je ärmer das Milieu an anorganischen Phosphaten ist. Da bei der D-Mangelrachitis eine Verminderung des PO_4 -Spiegels vorliegt, stellte WILHELM (912) eine Arbeitshypothese auf, nach der die alkalische Phosphatase-Aktivität bei der D-Mangelrachitis generell erhöht sein müßte. Er konnte dies für Dünndarm und Niere nachweisen. Zusammen mit AMR (12) konnte bei Ratten und Säuglingen auch eine signifikante Erhöhung der alkalischen Leukocyten-Phosphatase erwiesen werden. Hiermit ist die Hypothese noch nicht belegt, jedoch das Faktum gewonnen, daß die alkalische Phosphatase bei der D-Mangelrachitis generell gesteigert ist.

Saure Phosphatase

Bei rachitischen Kindern ist die Aktivität der sauren Phosphatase im Blut erhöht, gleichzeitig die α -Glycerophosphatdehydrogenase erniedrigt (542). Hohe Claciferolmengen an Küken verfüttert, aktivieren die saure Phosphatase im Plasma der Tiere (838).

3.5.3 Tocopherol

3.5.3.1 Lysosomale Enzyme im Tocopherol-Mangel

Die Muskelgewebe von Küken mit ernährungsbedingter Muskeldystrophie zeigen eine signifikante Erhöhung der Peroxydation sowie erhöhte Aktivitäten der lysosomalen Enzyme. Die Zugabe von DL-Methionin oder d- α -Tocopherol zu der Mangelkost verhinderte die Dystrophie, reduzierte die Peroxydation und die Aktivität der lysosomalen Enzyme.

Ribonuclease

In Muskeln von Kaninchen im Vitamin E-Mangel ist die totale Aktivität der sauren Ribonuclease 11-fach erhöht (943).

Cathepsine

Entsprechend der Ribonuclease zeigte sich die Aktivität des Cathepsins im Vitamin E-Mangel stark, nämlich 15-fach erhöht (943). Auch bei Küken, die unter ernährungsbedingter Muskeldystrophie, Encephalomalazie oder exudativer Diathese litten, war die Cathepsin-Aktivität in der Brustmuskulatur auf das 4-fache angestiegen (95). BUNYAN und Mitarbeiter (97) untersuchten die Aktivität von Cathepsin auch bei Ratten im Vitamin E-Mangel. Bei Ratten mit beginnender und akuter Lebernekrose war weder die freie noch die totale Aktivität von Cathepsin der Leber und der Niere verändert. Auch die Messung im Uterusinhalt von Tocopherol-mangelratten während der fötalen Resorption zeigte keine Veränderung der Cathepsin-Aktivität durch Vitamin E-Mangel. Im Perfusionsmedium von Vitamin E-Mangel-Ratten kam es auch nach STACHE und FRIMMER (810) zu einem beschleunigten Anstieg von Cathepsin.

β -Galactosidase

Die β -Galactosidase zeigte sich in Muskeln von Kaninchen mit Vitamin E-Mangel nach Versuchen von ZALKIN und Mitarbeiter (943) 61-fach erhöht, jedoch fanden BUNYAN und Mitarbeiter (95) bei Küken mit Encephalomalazie keine Veränderung der Enzymaktivität in Rückenmark und Gehirn. Bei Ratten im Tocopherolmangel zeigte sich im Uterusinhalt keine Veränderung der Galctosidase-Aktivität (96), doch war die Serum β -Galactosidase mäßig angestiegen (97).

β -Glucuronidase

In dystrophischen Brustmuskeln von Vitamin E-Mangelküken war die β -Glucuronidase 5- bis 6-fach erhöht (96). Bei normalen tragenden Ratten erreicht die β -Glucuronidase-Aktivität im Uterusinhalt am 11. und 12. Tag ein Maximum und fällt bis zum 14. Tag wieder ab. Mangeltiere zeigen gegenüber Normaltieren am 11. und 12. Tag einen höheren Wert (96). Die Serum- β -Galactosidase war mäßig erhöht. Bei Tieren mit Lebernekrose war die Aktivität in der Leber und den Nieren nicht verändert. Nach STACHE und FRIMMER (810) kam es im Perfusionsmedium von Tocopherol-Mangel-Ratten zu einem beschleunigten Anstieg der β -Glucuronidase-Aktivität.

Saure Phosphatase

Die saure Phosphatase war wie die β -Glucuronidase und Cathepsin in Muskeln von Küken mit Vitamin E-Mangel erhöht, jedoch im Gehirn und Rückenmark unverändert (95). Bei Ratten konnten die Autoren keine durch Tocopherolmangel verursachte Änderung der Phosphatase-Aktivität feststellen (96, 97). Nach DE DUVE, WATTIAUX und WIBO (178) wird die gebundene saure Phosphatase in einem

Mitochondrienpräparat durch Vitamin E-Zusatz erhöht, auch noch bei einer Tocopheroldosis, die unter 6,25 μ g/ml liegt.

Proteasen

Homogenate und Extrakte aus Muskel von Kaninchen mit Muskeldystrophie, die durch Vitamin E-Mangel hervorgerufen war, wurden in denaturiertem Hämoglobin als Substrat auf ihre proteolytische Aktivität untersucht. Der Vitaminmangel bedingte eine erhöhte proteolytische Aktivität pro g Naßgewicht der Muskeln und pro mg Stickstoff des Muskelproteins, sowohl in den Extrakten als auch in den Homogenaten. In der Milz, der Leber und den Nieren wurde keine Änderung der proteolytischen Aktivität während des Vitamin E-Mangels beobachtet (890). Die totale Aktivität der sauren Protease war bei Schafen, die mit Tocopherol behandelt waren, größer, aber der Tocopherolmangel beeinflusste weder die saure Protease der Leber noch die Stabilität der Leberlysosomen.

Dipeptidase

WEINSTOCK und Mitarbeiter (892) untersuchten die Wirkung des Vitamin E-Mangels auf die Hydrolyse von Glycylglycin und Glycyl-L-Leucin in Skelettmuskelextrakten und -homogenaten von Kaninchen. Der Mangelzustand bewirkte einen beträchtlichen Anstieg der Dipeptidase-Aktivität in den Muskelextrakten und -homogenaten. Der Anstieg der Glycyl-Glycin-Dipeptidase-Aktivität erforderte Co^{++} als Aktivator.

Arylsulfatase

Bei Kaninchen mit Tocopherolmangel war die Aktivität der Arylsulfatase in den Muskeln stark angestiegen (943.) GUHA und ROELS (353) untersuchten die Wirkung verschiedener

Mengen α -Tocopherol in der Kost auf die Arylsulfatase A und B in der Leber von Vitamin A-Mangelratten und "pair-fed"-Tieren. Die Arylsulfatase A war bei den Tieren angestiegen, die normale Mengen α -Tocopherol erhielten, nicht aber bei Tieren, die hohe Mengen α -Tocopherol mit der Kost aufnahmen. Die Arylsulfatase B stieg im Vitamin A-Mangel an, darauf hatte die Tocopherolmenge keinen Einfluß. Inkubation der lysosomenreichen Leberfraktion bei 37°C verursachte eine schnellere Freisetzung bei der Arylsulfatase bei den Ratten, die normale Tocopherolmengen erhielten. Hohe Tocopherolmengen in der Kost kehrten dieses Phänomen um. α -Tocopherol hat nach Ansicht dieser Autoren "in vitro" den gleichen Effekt, wie wenn es "in vivo" in hohen Dosen verfüttert wird.

3.5.3.2 Serum-Enzyme

Im Tocopherol-Mangel zeigen folgende Serum-Enzyme einen Anstieg ihrer Aktivität:

Aspartat-Transaminase (80, 81, 251, 252, 92, 491)

Alanin-Transaminase (80, 81, 252, 491)

Glutamat-Dehydrogenase (80, 92)

Lactat-Dehydrogenase (16, 80, 81, 92, 106, 251, 252, 306, 691)

Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (92)

Creatinphosphokinase (16, 60, 92, 239, 678, 825)

3.5.3.3 Weitere Enzyme

Cytochrom C-Reduktase

NASON und LEHMANN (58) stellten fest, daß die Reduktion von Cytochrom c durch Succinat Tocopherol erfordert. Mit einer 10- bis 25-fach gereinigten Fraktion aus Rattenskelettmuskeln wurde ein merklich hemmender Effekt des α -Tocopherol auf die Rate der DPNH-Oxydation, besonders

auf die Reduktion von Cytochrom c demonstriert (657), 659). Am gleichen Präparat wurde die Reduktion des Cytochrom c durch Succinat von Vitamin E aktiviert. REDFEARN und PUMPHREY (737) zeigten, daß eine Reihe von Substanzen, darunter d- α -Tocopherol und Vitamin K₁ in der Lage ist, die DPNH- und Succinat-Cytochrom c-Reduktase aus Isooctan-extrakten von Muskelpräparaten zu reaktivieren.

POLLARD und BIERI (709) bestimmten die DPNH-Cytochrom c-Reduktase-Aktivität in Herzmuskelpräparaten von normalen und Vitamin E-Mangel-Küken. Obwohl in den Präparaten der Mangeltiere kein Tocopherol nachweisbar war, unterschied sich die Enzymaktivität nicht signifikant von den Kontrollpräparaten, die α -Tocopherol enthielten. Auch CRAWFORD und MORRISON (146) konnten weder durch Tocopherol noch Phyllochinon die Succinat- und DPNH-Cytochrom c-Reduktase reaktivieren.

L-Gulonolacton-Oxydase

Die Hemmung der "in vitro"-Synthese der Ascorbinsäure in Leberextrakten von Vitamin E-Mangeltieren geht auf die Hemmung des Enzyms zurück, das in den Mikrosomen lokalisiert ist und die Oxydation von L-Gulonolacton zu Ascorbinsäure katalysiert. Dieser Enzymkomplex wird Gulonolacton-Oxydase genannt (347, 471, 863). Eine methanol-chloroformlösliche Lebermikrosomenfraktion von Ratten im Vitamin E-Mangel hemmt die L-Gulonolacton-Oxydase nach 30 Minuten (471, 572). Entsprechend ist die Aktivität dieses Enzyms in Lebergewebe von Ratten, die Vitamin E-frei ernährt wurden, deutlich erniedrigt (303), CARPENTER und Mitarbeiter (114) konnten die Hemmung durch "in vitro"-Zufügung von Tocopherol verhindern.

Xanthinoxydase

Die Xanthinoxydase-Aktivität ist in der Leber von Kaninchen im Vitamin E-Mangel (210, 738) und nach Untersuchungen von FELDHEIM (259) auch bei Meerschweinchen erhöht.

Transamidinase

Die Transamidinase-Aktivität ist in der Niere von Kaninchen im Vitamin E-Mangel reduziert (275).

Succinat-Dehydrogenase

Nach MC CAY (572) sinkt die Aktivität des Enzyms in Leberhomogenaten von Tocopherol-Mangelratten schneller ab als bei den Kontrolltieren. BERTOCOTTI (49) fand bei Ratten nach 4 Monaten Tocopherol-Mangelfütterung auch einen Abfall der Aktivität dieses Enzyms in den Muskeln und Herzen der Tiere.

Lipoyl -Dehydrogenase

Tocopherol übt einen schützenden Effekt auf die Lipoyl-Dehydrogenase aus (776).

Aldolase

Die Aldolase-Aktivität steigt im Tocopherolmangel bei Kaninchen (16) und Ratten (71) an.

3.5.4 Phyllochinon

ATP-ase

Vitamin K₃ ist in der Lage, die ATP-ase aus frisch präparierten Rattenlebermitochondrien zu aktivieren (935).

MATUSIS und Mitarbeiter (566, 567) berichten in Übereinstimmung mit anderen (84), daß Vitamin K-Mangel eine beträchtliche Abnahme der ATP-ase-Aktivität in den Muskeln von Ratten bewirkt, α -Tocopherol war in der Lage, diesen Abfall zu verhindern, ebenso wie das Nachlassen der Kontraktibilität des Myosins. Andererseits verhinderte Vitamin E nicht den Verlust der Prothrombinaktivität und die Verlängerung der Blutgerinnung im Vitamin K-Mangel.

Glucuronyl-Transferase

"In vitro"-Untersuchungen von JONES (447) mit einem Mauslebermikrosomen-System ergaben, daß Menadiol-Na-diphosphat, Menadion-Na-bisulfit oder Phytonadion keinen Einfluß auf die produzierte Menge o-Amino-phenolglucuronid hatten. Es wurde daraus geschlossen, daß Vitamin K keinen hemmenden Effekt auf die Glucuronyltransferase ausübt.

Exoenzyme der Verdauungsorgane

Wenn der Vitamin K-Mangelzustand bei Ratten durch Verlängerung der Prothrombinzeit nach QUICK angezeigt war, hatten die Homogenate des Pankreas eine erhöhte Lipase- und Amylaseaktivität, und die duodenale Mucosa zeigte eine Abnahme der Enterokinase in der alkalischen Phosphatase.

3.5.5 Tabellarische Zusammenstellung des Einflusses fettlöslicher Vitamine auf Enzymaktivitäten

Zeichenerklärung: + Erhöhung der Enzymaktivität
 - Erniedrigung der Enzymaktivität
 0 Keine Veränderung der Enzymaktivität
 () Keine gesicherten bzw. widersprüchlichen
 Ergebnisse
 M. Mangel
 Ü. Überdosis

Enzym	Retinol Calciferol Tocopherol Phyllochinor							
	M.	Ü.	M.	Ü.	M.	Ü.	M.	Ü.
Acetylcholinesterase				+				
Aconitase				-				
Alanin-Transaminase					+			
Aldolase					+			
Aliesterase				+				
Amylase							+	
Arylsulfatase		+			+			
Aspartat-Transaminase					+			
ATP-ase		(+)	-	-			-	
ATP-Sulfatadenyltransferase				0				
ATP-Sulfurylase	-							
Butyrylcholinesterase				+				
Cathepsin		+			(+)			
Coccarboxylase			-					
Creatinphosphokinase					+			
Cytochrom c-Reduktase					(0)			

Enzym	Retinol		Calciferol		Tocopherol		Phyllochinon	
	M.	Ü.	M.	Ü.	M.	Ü.	M.	Ü.
Enterokinase							+	
β -Galactosidase					+			
Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase			+	-				
β -Glucuronidase		+			+			
Glucuronyl-Transferase							0	
Glutamat-Dehydrogenase					+			
L-Gulonolacton-Oxydase	-	-	-	+	-			
α -Glycerophosphat-dehydrogenase				-				
Hyaluronidase		+						
Hydroxybutyrat-dehydrogenase					+			
Lipase							+	
Lipoyl -Dehydrogenase					(-)			
Phosphatase alkalische		-	+					
Phosphatase, saure		+	+	+	+			
Phosphomonoesterase			+	+				
Protease		+			+			
Ribonuclease					+			
Succinat-Dehydrogenase					-			
Transamidinase					-			
Xanthinoxydase					+			

Literaturangaben hierzu im Text

3.6 Diskussion

Für die Wechselbeziehungen der fettlöslichen Vitamine scheint es eine zentrale biochemische Ursache zu geben: die Veränderung der Durchlässigkeit von biologischen Membranen. Dieser Hauptwirkung, deren Mechanismus jedoch praktisch unbekannt ist, sind möglicherweise sämtliche Einflüsse auf Stoffwechselvorgänge unterzuordnen. Die daraus resultierende unterschiedliche Enzymfreisetzung zieht sekundär Auswirkungen auf Reaktionen sehr verschiedener Art nach sich. Die Beziehungen der fettlöslichen Vitamine zur Nukleinsäuresynthese finden sicher über Aktivitätsänderungen von Enzymen statt, wenn auch nur ein Versuchsergebnis mit der Beeinflussung eines Enzyms, nämlich der Ribonuclease im Vitamin E-Mangel (943), vorliegt, kann damit gerechnet werden, daß weitere Enzyme in Abhängigkeit von fettlöslichen Vitaminen, deren Beziehung zu den Nukleinsäuren näher beleuchtet werden. Ähnlich kann man auch die Beziehungen der fettlöslichen Vitamine zur Atmungskette und zur oxydativen Phosphorylierung sehen, wobei hier auffällt, daß es keine Anhaltspunkte dafür gibt, ob Calciferol auch hieran beteiligt sein könnte. Ob dies zufällig nicht untersucht wurde oder für zu unwahrscheinlich gehalten wurde, daß es einer Untersuchung wert gewesen wäre, sei dahingestellt. Da jedoch Retinol sicher einen Einfluß hat, wäre durchaus von Interesse, ob Calciferol nicht auch hier eine antagonistische Wirkung zum Retinol entfaltet. Retinol-Tocopherol-Wechselwirkungen über einen Stoff, zu dem beide Verbindung haben, dem Ubichinon, bedürfen noch der Erklärung. Als gesichert kann nur angesehen werden, daß für die Ubichinonkonzentration in Gewebe sowohl die Retinol- als auch die Tocopherolverorgung von Bedeutung ist.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen Retinol und Calciferol besteht ein eindeutiger Antagonismus, der sich je nach dem Versorgungsgrad mit einem Vitamin anders auswirkt. Während sich im Retinolmangel zusätzliche Calciferolgaben günstig bemerkbar machen, verschärft sich im umgekehrten Fall, nämlich durch Retinolzusatz bei Rachitis der Mangelzustand. Bei exzessiver Verabreichung eines Vitamins wirkt sich eine erhöhte Gabe des anderen Vitamins lindernd auf den Zustand der Hypervitaminose aus.

Eine Beziehung zwischen Retinol und Phyllochinon wird in der A-Hypervitaminose deutlich. Retinoldosen, die über dem Optimum liegen, erhöhen den Phyllochinonbedarf, was an der Beeinflussung der Blutgerinnung sichtbar wird. Der sekundäre Vitamin K-Mangel der Ratte durch eine A-Hypervitaminose läßt sich nicht nur auf die Veränderung der mikrobiellen Synthese zurückführen, da der Antagonismus auch bei keimfreien Tieren auftritt.

Wechselbeziehungen zwischen Tocopherol und Phyllochinon könnte man vielleicht schon aufgrund der engen chemischen Verwandtschaft annehmen. Beobachtungen über eine blutgerinnungshemmende Wirkung des Tocopherols ebenso wie die Vitamin K-Wirksamkeit eines Tocopherolderivats bei Mikroorganismen berechtigen jedoch nicht dazu, von direkten Wechselbeziehungen zwischen Tocopherol und Phyllochinon zu sprechen.

Tocopherol fördert die Carotinausnutzung, wenn es in begrenzter Menge verabreicht wird. Für die Ratte liegt die optimale Tocopheroldosis für eine hohe Carotinausnutzung zwischen 240 mcg und 5,5 mg/Tag. Als Wirkungsmechanismus kommt in erster Linie die Antioxydanzwirkung des Tocopherols im Intestinaltrakt in Frage. Ob und wie ein Einfluß des Tocopherols auf die Umwandlung des Carotins in Vitamin A denkbar ist, wird diskutiert.

Tocopherol hat offenbar einen sparenden Einfluß auf Retinol. Das zeigt sich am verspäteten Auftritt von Vitamin A-Mangelerscheinungen; die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamin A wird deutlich verstärkt und seine Speicherung erhöht. Hohe Dosen jeweils eines Vitamins wirken sich ungünstig auf die Wirkung des anderen aus.

Ascorbinsäure begünstigt die Retinolausnutzung und umgekehrt. Calciferol wirkt dem Retinol auch hinsichtlich der besseren Vitamin C-Ausnutzung entgegen.

Tocopherol und Phyllochinon können die Synthese der Ascorbinsäure aktivieren; dieser Vorgang scheint jedoch nicht spezifisch für die beiden Vitamine zu sein, da mit einer Reihe anderer Substanzen der gleiche Effekt erzielt wurde.

Zu Vitaminen der B-Gruppe steht von den fettlöslichen Vitaminen nur Tocopherol in Beziehung zu Pyridoxin und Cobalamin; und zwar sind in beiden Fällen gewisse Ergänzungswirkungen zu beobachten.

Sowohl die Vitamine A und D als auch E beeinflussen den Stoffwechsel einiger Aminosäuren. Die unterschiedliche Wirkung der drei Vitamine berechtigt jedoch nicht dazu, daraus gleichzeitig eine gegenseitige Vitaminbeeinflussung abzuleiten, zumal vergleichbare Experimente mit den einzelnen Vitaminen nicht vorliegen. Die Zusammensetzung der Serumproteine kann sich mit unterschiedlicher Versorgung mit Vitamin A, D oder E verändern. Der Albuminanteil ist hierbei besonders betroffen und nimmt im Tocopherolmangel ab, während er bei der Rachitis zunimmt. Eine hohe Proteinmenge oder -qualität begünstigt sowohl die Carotin- und Vitamin A-Ausnutzung als auch die Wirkung des Vitamin E. Umgekehrt scheint Retinol für die Eiweißsynthese Bedeutung zu haben.

Retinol und Calciferol, in den meisten Fällen Antagonisten, haben auf die Nukleinsäuresynthese den gleichen, nämlich einen stimulierenden Einfluß, so daß der Vitaminmangel zu einem Abfall von DNS und RNS in den Organen führt. Dagegen scheint der Tocopherolmangel auch eine Steigerung der DNS-Synthese zu verursachen.

Die Vitamine A, E und K haben Einfluß auf Vorgänge der Atmungskette und der oxydativen Phosphorylierung. Wie dies geschieht, kann bis jetzt jedoch nur hypothetisch erklärt werden.

Retinol und Tocopherol zeigen Verbindungen zum Thyroxinstoffwechsel. Eine Wechselbeziehung der beiden Vitamine im Bereich der Schilddrüsenfunktion läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ableiten, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Retinol erniedrigt die Serum-Cholesterin-Werte, indem es direkt hemmend auf die Cholesterinsynthese einwirkt. In seiner Auswirkung auf den Cholesterinspiegel erweist sich Calciferol als Gegenspieler des Retinols. Über den Einfluß des Tocopherols liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor, sie lassen aber eher eine Cholesterin erhöhende Tendenz vermuten. Trotz der unterschiedlichen Cholesterinbeeinflussung wurden mit einer kombinierten Anwendung der fettlöslichen Vitamine bei Arteriosklerose einige günstige Behandlungsergebnisse erzielt, hierbei mögen auch physikalische Eigenschaften der Vitamine, wie Grenzflächenaktivität an den Gefäßwänden, eine Rolle spielen.

Die Veränderung der Membranpermeabilität durch die fettlöslichen Vitamine scheint die Hauptursache für die biochemischen Wechselbeziehungen zu sein, die enzymatische

Veränderungen und eine Reihe von Erscheinungen nach sich ziehen, deren Ursache möglicherweise auch auf enzymatische Reaktionen zurückzuführen sind.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. AAES-JORGENSEN, E., H. DAM und H. GRANADOS:
Acta pharm. tox. 7, 171 (1951)
2. ABELIN: Klin. Wschr. II, 2205 (1931)
3. ADAMSKA-MACINKOWSKA, H.: Nutr. Abstr. Revs. 37, 194 (1967)
4. ADAMSTONE, F.B.: Arch. Pathol. 43, 301 (1947)
5. ADHIKARI, U., K. VAKIL und ARUCHALA SREENIVASAN:
Chem. Abstr. 70, 9663w (1969)
6. ALFIN-SLATER, R.B.: Am. J. Clin. Nutr. 8, 445 (1960)
7. ALLISON, A.C., T. MOORE und I.M. SHARMAN:
Brit. J. Haematol. 2, 197 (1956)
8. ALMQUIST, H.J. und S. MAURER:
Arch. Biochem. Biophys. 55, 297 (1955)
9. ALOISI, M.: 3. Intern. Congr. on Vit. E (1955)
10. AMES, S.R.: Ann. Rev. Biochem. 27, 371 (1958)
11. AMES, S.R., M.I. LUDWIG, W.J. SWANSON und P.L. HARRIS:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 93, 39 (1956)
12. AMR, S.: Dissertation Frankfurt (Main) 1969
13. ANDERSON, HUBERT, ROUBICEK und TAYLOR:
J. Nutr. 78, 341 (1962)
14. ANDERSON, O.R., O.A. ROELS und R.M. PFISTER:
Nature 213, 47 (1967)
15. ANDRE, L.N. und M. GANZIN:
Bull. Acad. Med., Paris, 23-24, 357 (1954)
16. ANGELINI, C., S. DI MAURO und A. MARGRETH:
Sperimentate 118, 349 (1968)
17. ANONYMUS: Nutr. Rev. 23, 82 (1965)
18. ARNON, D.I., R.F. WHARLEY und M.B. ALLEN:
Biochem. Biophys. Acta 16, 607 (1955)
19. ARNRICH, L. und D.J. PEDERSON: Fed. Proc. 15, 212 (1956)
20. ARON, H.C.S.: Amer. J. Dis. Child. 77, 763 (1949)
21. ARONSON, N.N. und E.A. DAVIDSON:
J. Biol. Chem. 242, 441 (1967)
22. ARROYAVE, G., D. WILSON, J. MENDEZ, M. BEHAR und
N.S. SCRIMSHAW: Am. J. Clin. Nutr. 9, 180 (1961)
23. BABA, H. und M. HIRAYAMA: Jap. J. Nutr. 27, 42 (1969)

24. BABA, H., N. MATSUNO und M. HIRAYAMA:
Jap. J. Nutr. 27, 39 (1969)
25. BABSON, A.L. S. MALOMENT, G.H. MANGUN und G.E. PHILLIPS:
Clin. Chem. 2, 243 (1956)
26. BACHARACH, A.L.: Quart. J. Pharm. 13, 138 (1940)
27. BAKER, J.R., J. MC HOWELL und J.N. THOMPSON:
Brit. J. exp. Path. 48, 507 (1967)
28. BALEV, P. und V. DZIDEVA: Nutr. Abstr. Revs. 40, 817
(1970)
29. BARBER, M.A., D.H. BASINSKI und H.A. MATTILL:
J. Biol. Chem. 181, 17 (1949)
30. BARBIERI, E.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 33, 1474 (1957)
31. BARNES, L.A., F.A. OSKI, M.L. WILLIAMS, G. MORROW und
S.B. ARNAUD: Amer. J. Clin. Nutr. 21 (1), 40 (1969)
32. BARSEGJAN, R.G.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 561 (1969)
33. BASSET, C.F., J.K. LOOSLI und F. WILKE:
J. Nutr. 35, 629 (1948)
34. BASU, N.K.: Z. Vitaminforsch. 6, 106 (1937)
35. BASU, N.K.: Sci. Cult. 6, 672 (1941)
36. BAUER-SIC, P. und W. BOGUTH: Zentralbl. Vet.-med. 16A,
626 (1969)
37. BAUMANN, C.A.: Ann. Rev. Biochem. 22, 528 (1953)
38. BAXTER, J.G. in MACKENZIE, C.G.: Biological antioxidants,
Josiah Macy, Jr., Foundation, New York, 24 (1946)
39. BEAUFAY, H., P. JACQUES, P. BAUDHUIN, O.Z. SELLINGER,
J. BERTHET und C. DE DUVE: Biochem. J. 92, 184 (1964)
40. BEKEMEIER, H.: Intern. Z. Vitaminforsch. 37, 293, (1967)
41. BELANGER, L.F. und I. CLARK: Anat. Rec. 158, 443 (1967)
42. BELANGER, L.F. und B.B. MIGICOVSKY: J. of Histochem.
and Cytochem. 11, 734 (1963)
43. BELANGER, L.F. und J. ROBICHON: J. of Bone and Joint.
Surg. 46A, 1008 (1964)
44. BELLIN, S.A. und H. STEENBOCK: J. Biol. Chem. 194,
311 (1953)
45. BENNET, M., B. MEDWADOWSKI, S. WALBERG und A. MITCHELL:
Fed. Proc. 25, 546 (1966)
46. BERDJIS, C.C.: Acta vitaminol. 17, 3 (1963)
47. BERESFORD, W.A.: Experientia 25 (4), 383 (1969)
48. BERNI CANINI, M.: Chem. Abstr. 70, n^o 35545d (1969)
49. BERTOCOTTI, E., G. LOIDIVE, G.E. QUAZZA und R. VENTO:
Minerva pediat. 17, 873 (1965)

50. BHATTACHARYA, S., N.K. CHOWGHURY und U.P. BASU:
J. indian Chem. Soc. 31, 231 (1954)
51. BIERI, J.G. und A.A. ANDERSON: Arch. Biochem. Biophys.
90, 105 (1960)
52. BIERI, J.G. und C.J. POLLARD: Brit. J. Nutr. 8, 32 (1954)
53. BIERI, J.G.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 88, 482 (1955)
54. BIGGS, R. und A.S. DOUGLAS: J. clin. Path. 6, 15 (1953)
55. BILLITTERI, A. und Y. RAOUL: C. R. Soc. Biol. 159,
1913 (1965)
56. BILLITTERI, A. und Y. RAOUL: C. R. Soc. Biol. 159,
1919 (1965)
57. BILLITTERI, A. und Y. RAOUL: C. R. Soc. Biol. 159,
1313 (1965)
58. BILLITTERI, A. und Y. RAOUL: C. R. Soc. Biol. 159,
1882 (1965)
59. BILLITTERI, A. und Y. RAOUL: C. R. Soc. Biol. 162,
657 (1968)
60. BIRD, J.W.C. und F. CARRABELLO: Nature 240, 95 (1966)
61. BLÄHSER, S. und W. BOGUTH: Int. Z. Vitaminforsch. 39,
163 (1969)
62. BLAXTER, K.L.: Vet. Rec. 69, 1150 (1957)
63. BLAXTER, K.L.: Ann. Rev. Biochem. 26, 275 (1957)
64. BLAXTER, K.L. F. BROWN, W.A. WOOD und A.M. MC DONALD:
Brit. J. Nutr. 7, 337 (1953)
65. BLAZHEIEVICH, N.V. und W.B. SPIRICHEV: Intern. Z.
Vitaminforsch. 39, 30 (1969)
66. BLOMSTRAND, R. und B. WERNER: Scand. J. Clin. Lab.
Invest. 19, 339 (1967)
67. BLOUGH, H.A. und R.H. OTTESILL: Exp. Cell Res. 44,
46 (1966)
68. BOGDANOV, N.G. und V.A. LIDER: Nutr. Abstr. Revs. 38,
1132 (1968)
69. BOGUTH, W.: Kongreßbericht, Intern. Z. Vitaminforsch. 37,
539 (1967)
70. BOGUTH, W. und M. SERNETZ: Intern. Z. Vitaminforsch. 37,
412 (1967)
71. BOGUTH, W. und M. SERNETZ: Intern. Z. Vitaminforsch. 38,
320 (1968)
72. BOLLER, R. und O. BRUNNER: Klin. Wschr. 15, 1106 (1936)

73. BOLLER, R., O. BRUNNER und E. BRODATY: Klin. Wschr. 16, 861 (1937)
74. BOMSKOV, C. und G. SEEMANN: Z. ges. exp. Med. 89, 771 (1934)
75. BOOTH, R.G., K.M. HENRY und S.K. KON: Biochem. J. 34, 445 (1942)
76. BOTTIGLIONI, E. und M. DE JACO: 3. Intern. Congr. on Vitamin E (1955)
77. BOUMAN, J. und E.C. SLATER: Biochem. Biophys. Acta 26, 624 (1957)
78. BOUMAN, J. und E.C. SLATER: Nature 177, 1181 (1956)
79. BOURROUGHS, W., R. KOHLMEIER, R. BARRINGER, R. KAWASHINA, und A. 1TRANKLE: J. Anim. Sci. 22, 929 (1963)
80. BOYD, J.W.: Res. vet. Sci. 5, 419 (1964)
81. BOYD, J.W.: Brit. J. Nutr. 22, 411 (1968)
82. BOYER, P.D., P.H. PHILLIPS, W.D. POUNDEN, C.W. JENSEN, I.W. RUPEL und M.E. NESBIT: J. Nutr. 23, 525 (1942)
83. BRING, S.V., C.A. RICARD und M.V. ZAEHRINGER: J.Nutr. 85, 400 (1965)
84. BRONSTEIN, L.M., T.S. BARKAGAN und I.I. MATUSIS: Biol. Abstr. 50, n° 90830 (1969)
85. BRONTE-STEWART, B., A. ANTONIS, L. EALES, J.F. BROCK: Lancet 1956
86. BROWN, R.G., G.M. BUTTON und J.T. SMITH: J. theoret. Biol. 5, 489 (1963)
87. BROWN, R.G., G.M. BUTTON und J.T. SMITH: J. Nutr. 91, 99 (1967)
88. BROWN, E.F. und A.F. MORGAN: J. Nutr. 35, 425 (1948)
89. BRUBACHER, G., K. SCHÄRER, A. STUDER und O. WISS: Z. Ernährungswiss. 5, 190 (1965)
90. BRUCHMANN, E.E.: Naturwiss. 48, 525 (1961)
91. BRUGER, M.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 59, 56 (1945)
92. BUCHMAN-SMITH, J.G., E.C. NELSON und A.D. TILLMAN: J. Nutr. 29, 387 (1969)
93. BUNNELL, R.H., L.D. MATTERSON, L.D. SINGSEN, L.M. POTTER, A. KOZEFF und E.L. JUNGHER: Poultry Sci. 34, 1068 (1955)
94. BUNYAN, J., J. GREEN, E.A. MURRELL, A.T. DIPLOCK und A. CAWTHORNE: Brit. J. Nutr. 22, 97 (1968)
95. BUNYAN, J., J. GREEN, A.T. DIPLOCK und D. ROBINSON: Brit. J. Nutr. 21, 127 (1967)
96. BUNYAN, J., J. GREEN, A.T. DIPLOCK und D. ROBINSON: Brit. J. Nutr. 21, 137 (1967)

97. BUNYAN, J., J. GREEN, A.T. DIPLOCK und D. ROBINSON:
Brit. J. Nutr. 21, 147 (1967)
98. BUNYAN, J., E.A. MURRELL, J. GREEN und A.T. DIPLOCK:
Brit. J. Nutr. 21, 475 (1967)
99. BUNYAN, J. und Mitarb.: Brit. J. Nutr. 22, 751 (1968)
100. BURNS, M.J., S.M. HAUGE und F.W. QUACKENBUSH:
Arch. Biochem. 30, 341 (1951)
101. BURNS, J.J., B. PEYSER und A. MALTZ: Science 124,
1148 (1956)
102. BUXTON, L.O.: Ind. Engng. Chim. 33, 225 (1947)
103. BYSHEVSKII, A.S.: Biol. Abstr. 47, 6937 (1966)
104. BYSHEVSKII, A.S.: Chem. Abstr. 60, 104262c -(1968)
105. CAMPBELL, H.A., W.K. SMITH, W.L. ROBERTS und A.P. LINK:
J. Biol. Chem. 138, 1 (1941)
106. CAPPELL, W.: Thesis, Tierärztl. Hochsch. Hannover 1968
107. CAPUTTO, R., P.B. MC CAY und M.P. CARPENTER:
J. Biol. Chem. 233, 1025 (1958)
108. CAPUTTO, R., R.E. TRUCCO und A.E. KITABCHI: Ann. N.Y.
Acad. Sci. 92, 79 (1961)
109. CARABELLO, F.B. und J.W.C. BIRD: Biochim. Biophys.
Res. Commun. 34, 92 (1969)
110. CARLSSON, A. und G. HOLLUNGER: Acta Physiol. Scand. 31,
317 (1954)
111. CARPENTER, E. und J. BRAUDE: J. Cell Biol. 23, 113 A (1964)
112. CARPENTER, M.P., A.E. KITABCHI, P.B. MC CAY und
R. CAPUTTO: J. Biol. Chem. 234, 2814 (1959)
113. CARPENTER, M.P., P.B. MC CAY und R. CAPUTTO:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 97, 205 (1958)
114. CARPENTER, M.P., P.B. MC CAY, A.E. KITABCHI, R.H. TRUCCO,
und R. CAPUTTO: Fed. Proc. 20, 452 (1961)
115. CARTER und PHIZACKERLY: Biochem. J. 49, 277 (1951)
116. CAWTHORNE, M.A., J. BUNYAN, A.T. DIPLOCK, E.A. MURRELL
und J. GREEN: Brit. J. Nutr. 22, 133 (1968)
117. CENTURY, B. und M.K. HORWITT: J. Nutr. 72, 357, (1960)
118. CHAPMAN, H.L. Jr., R.L. SHIRLEY, A.Z. PALMER,
C.E. HAINES, J.W. CARPENTER und T.J. CUNHA:
J. Anim. Sci. 23, 669 (1964)
119. CHAKRAVARTI, R.N. BALKRISHNA, S.N. PAIDI: Indian J. Med.
Res. 48, 356 (1960)
120. CHARLET-LERY, zit. nach: FERRANDO, R.: Ann. Nutr. Alim.,
9 (1953)

121. CHATTERJEE, I.B., N.C. KAR, N.C. GHOSH und B.C. GUHA:
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 36 (1961)
122. CHEVREL, M.L. und M. CORMIER: C. R. Ac. Sc. 226,
1854 (1948)
123. CHEVREL-BODIN, M.L. und M. CORMIER: Ann. Endocrinol.
10, 19 (1949)
124. CHISOLM und HARRISON, zit. nach: SUGAI, M. und I. MATSUDA:
Biochim. Biophys. Acta 170, 474 (1968)
125. CHRISTENSEN, F. und H. DAM: Acta Pharmacol. Toxicol.
7, 167 (1951)
126. CHRISTENSEN, F., H. DAM, R.A. CORTNER, Jr. und
E. SONDERGAARD: Acta Physiol. Scand. 35, 215 (1956)
127. CHRISTENSEN, H.H. und B.C. JOHNSON: Acta Physiol.
Scand. 36, 87 (1956)
128. CHUNG, A.C. und J.C. HOUCK: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
115, 631 (1964)
129. CIMINO, G. und A. BERNARDINI: Boll. Soc. ital. Biol.
Sper. 27, 505 (1951)
130. CLARK, I.: The Parathyroids, (R. Greep and R.V. Talmage,
editors) Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1961
131. CLARK, I. und C.A.L. BASSETT: Fed. Proc. 19, 412 (1960)
132. CLARK, I. und C.A.L. BASSETT: J. exp. Med. 115, 147 (1962)
133. CLARK, I. und M.R. SMITH: J. Biol. Chem. 239, 1266 (1964)
134. CLAUSEN, zit. nach: HICKMAN, K.C.D., P.L. HARRIS und
M.R. WOODSIDE: Nature 150, 91 (1942)
135. CLAYTON, C.C. und C.A. BAUMANN: J. Nutr. 27, 155 (1944)
136. COATES, M.E., S.K. KON und J.W.C. PORTER: Brit. Med.
Bull. 12, 61 (1956)
137. COGGESHALL, R.E. und J.G. BIERI: J. Nutr. 70, 272 (1960)
138. COLLAZO, J.A. und J. SANCHEZ-RODRIGUEZ: Klin. Wschr. 12,
1732 (1934)
139. COLLIP, J.B., L.L. PUGSLEY, H. SELYE und D.L. THOMSON:
Brit. J. Exp. Path. 15, 335 (1934)
140. COLPA-BOONSTRA, J.P. und E.C. SLATER: Biochim. Biophys.
Acta 27, 122 (1958)
141. CONCHIE, J., J. FINDLAY und G.A. LEVY: Biochem. J. 71,
318 (1959)
142. CORDELLI, F., E. CORVAGLIA, R. BRACCI und P.A. BENEDETTI:
Nutr. Abstr. Revs. 37, 398 (1967)
143. CORWIN, L.M. und K. SCHWARZ: J. Biol. Chem. 235,
3387 (1960)

144. COX, R.P., H.J. DEUEL und B.H. ERSHOFF: Exp. Med. Surg. 32, 328 (1957)
145. CRAWFORD, J.D., D. GRIBETZ, W.C. DINER, P. HURST und B. CASTLEMAN: Endocrinol. 61, 59 (1957)
146. CRAWFORD, R.B. und M. MORRISON: Fed. Proc. 18, 209 (1959)
147. CRIDER, Q., P. ALAUPOVIC und C. JOHNSON: Biochem. Biophys. Res. Commun. 2, 293 (1960)
148. CSALLANY, A.S. und H.H. DRAPER: Arch. Biochem. Biophys. 92, 462 (1961)
149. CUNNINGHAM, N.F., zit. nach PHILLIPS, W.E.J.: Canad. J. Biochem. 45, 749 (1967)
150. DÄMMRICH, K. Zentralbl. Vet.-med. 10A, 322 (1963)
151. DAGHIR, N.J. und J.M. POKOOSHANI: Poultry Sci. 47, 1094 (1968)
152. DALDERUP, L.M.: Lancet i, 645 (1968)
153. DALDERUP, L.M., V. STOCKMANN, H. DE VOS RECHSTEINER und G.J. VAN DER SLIKKE: Neth. J. Nutr. 26, 245 (1965)
154. DAM, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 195 (1949)
155. DAMM, H.: Ann. Rev. Biochem. 20, 265 (1951)
156. DAM, H.: Pharmacol. Revs. 9, 1 (1957)
157. DAM, H.: J. Nutr. 27, 193 (1944)
158. DAM, H. und H. GRANADOS: Acta physiol. scand. 162 (1945)
159. DAM, H., I. KRUSE, I. PRANGE und E. SONDERGAARD: Biochim. Biophys. Acta 501 (1948)
160. DAM, H., I. PRANGE und E. SONDERGAARD: Acta physiol. scand. 22, 299 (1951)
161. D'ANDREA, L. und L.M. MANFREDI: Nutr. Abstr. Revs. 37, 53 (1967)
162. DANN, W.J. und T. MOORE: Biochem. J. 25, 914 (1931)
163. DAVID, J.S.K. und J. GANGULY: Biol. Abstr. 48, 79617 (1967)
164. DAVIES, T., J. KELLEHER und M.S. LOSOWSKY: Clin. Chim. Acta 24, 431 (1969)
165. DAVIES, A.W. und T. MOORE: Nature 147, 794 (1941)
166. DAYTON, S., S. HASHIMOTO, D. ROSEBLUM und M.L. PEARCE: J. Lab. Clin. Med. 65, 739 (1965)
167. DE LUCA, L. und G. WOLF: Arch. Biochem. Biophys. 123, 1 (1968)
168. DAM, H., I. KRUSE, I. PRANGE und E. SONDERGAARD: Acta physiol. scand. 22, 299 (1951)

169. DAM, H., I. PRANGE und E. SONDERGAARD:
Experientia 7, 184 (1951)
170. DAM, H., I. PRANGE, E. SONDERGAARD: Acta pharmacol.
tox. 8, 1 (1952)
171. DAM, H., I. PRANGE und E. SONDERGAARD: Acta pharmacol.
tox. 8, 23 (1952)
172. DAVID, J.S.K. und J. GANGULY: Ind. J. Biochem. 4,
14 (1967)
173. DAVIES, A.W. und T. MOORE: Nature 147, 794 (1941)
174. DAVIES, A.W. und T. MOORE: Biochem. J. 42, IXIII (1948)
175. DECKER: Arch. Tierernähr. 6, 255 (1956)
176. DE DUVE, C. in HYADHI (Editor), Subcellular particles,
Ronald Press, Inc., New York, p. 128 (1959)
177. DE DUVE, C. und H. BEAUFAY: Biochem. J. 73, 610 (1959)
178. DE DUVE, C., R. WATTIAUX und M. WIBO: Biochem. Pharmacol.
8, 30 (1961)
179. DE DUVE, J.T., R. WATTIAUX und M. WIBO: Biochem. Pharmacol.
2, 97 (1962)
180. DE LUCA, H.F., G. GUROFF, H. STEENBOCK, S. REISER und
M.R. MANNATT: J. Nutr. 75, 175 (1961)
181. DE LUCA, H.F. zit. nach: SEWARD und Mitarb.:
J. Biol.Chem. 241, 1229 (1965)
182. DE LUCA, H.F. M.R. MANNATT, N. MADSEN und E.B. OLSON:
J. Nutr. 81, 383 (1963)
183. DE LUCA, H.F., S. REISER, H. STEENBOCK und P. KAESEBERG:
Biochim. Biophys. Acta 40, 526 (1960)
184. DESAI, I.D., C.C. CALVERT, M.L. SCOTT und A.L. TAPPEL:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 115, 462 (1964)
185. DESAI, I.D., P.L. SAWANT und A.L. TAPPEL:
Biochim. Biophys. Acta 86, 277 (1964)
186. DESHMUKH, D.S., P. MALATHI und J. GANAGULY:
Biochem. J. 90, 98 (1964)
187. DESMARAIS, A. und J.Y. MC GRAW: C. R. Soc. Biol. 149,
1718 (1955)
188. DESSAU, F.I., S. KLEIN und L. LIPCHUCK:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., N.Y. 87, 522 (1954)
189. DESSAU, F.I. und Mitarb.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 124,
182 (1958)
190. DEUEL, H.J. Jr.: The Lipids, Vol. II, Chap. IV,
Interscience Publishers, Inc., New York, 1955

191. DEUEL, H.J., R-P. COX, R.B. ALFIN-SLATER und B.H. ERSHOFF: Fed. Proc. 15, 548 (1956)
192. DEUEL, H.J., Jr., S. JOHNSTON, E. SUMNER, A. POLGAR und L. ZECHMEISTER: Arch. Biochem. 5, 107 (1944)
193. DICKENS, F.: Biochem. J. 35, 1011 (1941)
194. DICKS, M.W., J.E. ROUSSEAU, H.D. EATON, R. TEICHMAN, A.F. GRIFO und H.A. KEMMERER: J. Dairy Sci. 42, 501 (1959)
195. DIEHL, J.F. Biochim. Biophys. Acta 82, 611 (1964)
196. DIEHL, J.F. Nature 209, 75 (1966)
197. DIEHL, J.F.: Biochim. Biophys. Acta 115, 239 (1966)
198. DIEHL, J.F., C.D. FITCH und G.E. NICHOLAS: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 120, 368 (1965)
199. DINGLE, J.T.: Biochem. J. 79, 509 (1961)
200. DINGLE, J.T.: Lysosomes, edited by A.V.S. de Reuck & M.P. Cameron (J. & A. Churchill Ltd. London) 1963, 384
201. DINGLE, J.T.: Biochem. J. 90, 36 P (1964)
202. DINGLE, J.T., A.M. GLAUERT, M. DANIEL und J.A. LUCY: Biochem. J. 84, 76 P (1962)
203. DINGLE, J.T. und J.A. LUCY: Biochem. J. 78, 11 P (1961)
204. DINGLE, J.T. und J.A. LUCY: Biochem. J. 84, 611 (1962)
205. DINGLE, J.T. und J.A. LUCY: Biochem. J. 86, 15 P (1963)
206. DINGLE, J.T. und J.A. LUCY: Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. 40, 422 (1965)
207. DINGLE, J.T., J.A. LUCY und H.B. FELL: Biochem. J. 79, 497 (1961)
208. DINGLE, J.T., I.M. SHARMAN und T. MOORE: Biochem. J. 98, 476 (1966)
209. DINNING, J.S.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 79, 231 (1952)
210. DINNING, J.S.: J. Biol. Chem. 202, 213 (1953)
211. DINNING, J.S.: Fed. Proc. 12, 412 (1953)
212. DINNING, J.S.: J. Biol. Chem. 212, 735 (1955)
213. DINNING, J.S.: J. Nutr. 55, 209 (1955)
214. DINNING, J.S.: Vitamins a. Hormones 20, 511 (1962)
215. DINNING, J.S. und P.L. DAY: J. Nutr. 63, 393 (1957)
216. DINNING, J.S. und P.L. DAY: J. Exptl. Med. 105, 395 (1957)
217. DINNING, J.S., L.D. SEAGER und P.L. DAY: Fed. Proc. 10, 380 (1951)

218. DINNING, J.S., K.M. YOUNG, M.R. SIMMONS und P.L. DAY:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 85, 280 (1954)
219. DIPLOCK, A.T., E.E. EDWIN, J. BUNYAN und J. GREEN:
Brit. J. Nutr. 15, 425 (1961)
220. DIPLOCK, A.T., J. GREEN und J. BUNYAN: Biochem. J. 95,
138 (1965)
221. DONCHENKO, G.V.: Chem. Abstr. 66, 9106 p (1967)
222. DRAPER H.H. und A.S. CSALLANY: Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 99, 739 (1958)
223. DRAPER, H.H. und A.S. CSALLANY: Biochim. Biophys.
Acta 38, 161 (1960)
224. DRAPER, H.H., S. GOODYEAR, K.D. BARBEE und B.C. JOHNSON:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 93, 186 (1956)
225. DRAPER, H.H., S. GOODYEAR, D. BARBEE und B.C. JOHNSON:
Brit. J. Nutr. 12, 89 (1958)
226. DRAPER, H.H. und B.C. JOHNSON: J. Anim. Sci. 14,
1200 (1955)
227. DRAPER, H.H. und B.C. JOHNSON: J. Anim. Sci. 15,
1154 (1956)
228. DUA, P.N.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 44 (1969)
229. DUA, P.N., B.C. DILWORTH, E.J. DAY und J.E. HILL:
Biol. Abstr. 49, 30035 (1968)
230. DUBOULOZ, P. und C. GASQUY: C. R. Soc. Biol. 140,
621 (1946)
231. DUBOULOZ, P., G. PISTONE und R. MARVILLE:
Bull. Soc. Chim. biol. 31, 1273 (1949)
232. DVORAK, M. : Nutr. Abstr. Revs. 37, 423 (1967)
233. DZIEWIATKOWSKI, D.D.: J. Exptl. Med. 100, 10 (1954)
234. EATON, BOUCHER und SHAH: J. Nutr. 82, 343 (1964)
235. EDWIN, E.E.: Nature 189, 747 (1961)
236. EDWIN, E.E., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN und J. GREEN:
Biochem. J. 79, 91 (1961)
237. EDWIN, E.E., J. BUNYAN, J. GREEN und A.T. DIPLOCK:
Brit. J. Nutr. 16, 135 (1962)
238. EEG-LARSEN, N. und A. PIHL: Acta Pharmacol. Toxicol.
7, 367 (1951)
239. ELMADFA, J. und W. FELDHEIM: Intern. Z. Vitam. und
Ernähr. Forsch. 41 (1971)
240. EMBREE, N.: Arch. Biochem. 13, 299 (1947)
241. EMERIQUE, L.: Bull. Soc. Chim. Biol. 17, 612 (1935)
242. EMERIQUE, L.: Bull. Soc. Chim. Biol. 18, 384 (1936)

243. ENGSTROM, G.K. und H.F. DE LUCA: Biochem. 3, 203 (1964)
244. ENRIA, G. und R. FERRERO: Arch. sc. med. 91, 23 (1951)
245. ESH, G.C. und S.P. BHATTACHARYA: Nutr. Revs. 37, 727 (1967)
246. ESH, G.C., S.P. BHATTACHARYA und SOM: Ann.Biochem. exp. Med. 20, 15 (1960)
247. ESKELSON, S.D.: Diss. Abstr. B 28 (2) 532 (1967)
248. EULER, H. von, B. von EULER und H. HELLSTRÖM: Biochem. Z. 203, 370 (1928)
249. EULER, von und KLUSMAN: Z. physiol. Chem. 213, 21 (1932)
250. EVERHART, E.L.: J. Am. Vet. Med. Assn. 132, 344 (1958)
251. EWAN, R.C., C.A. BAUMANN und A.L. POPE: J. Anim. Sci. 27, 751 (1968)
252. EWAN, R.C. und M.E. WASTELL: J. Anim. Sci. 31, 343 (1970)
253. EWER, T.K.: Brit. J. Nutr. 2, 406 (1949)
254. EWER, T.K.: Nature 166, 732 (1950)
255. EWER, T.K. und P. BARTRUM: Austr. Vet. J. 24, 73 (1948)
256. FAIRBANKS und MITCHELL, zit.nach NENRY, K.M. und S.K. KON: Biochem. J. 33, 1652 (1939)
257. FARUQUE, O. und D.M. WALKER: Brit. J. Nutr. 24, 73 (1948)
258. FASOLD und PETERS: Z. exper. Med. 92, 53 (1935)
259. FELDHEIM, W.: unveröffentlichte Ergebnisse
260. FELL, H.B.: Biochem. J. 90, 35 P (1964)
261. FELL, H.B. und J.T. DINGLE: Biochem. J. 87, 403 (1963)
262. FELL, H.B., J.T. DINGLE und M. WEBB: Biochem. J. 83, 63 (1962)
263. FELL, H.B., J.A. LUCY und J.T. DINGLE: Biochem. J. 78, 11 P (1961)
264. FELL, H.B. und E. MELLANBY: J. Physiol. (London) 119, 470 (1953)
265. FELL, H.B. und E. MELLANBY: J. Physiol. (London) 116, 320 (1952)
266. FELL, H.B., E. MELLANBY und S.R. PELC: J. Physiol. (London) 134, 179 (1956)
267. FELL, H.B. und L. THOMAS: J. Exp. Med. 111, 719 (1960)
268. FELL, H.B. und L. THOMAS: J. Exp. Med. 114, 343 (1961)
269. FELLEBERG, v. und GRÜTER: Biochem. Z. 253, 42 (1932)
270. FERRANDO, R. : Ann. Nutr. Alim. 7, 95 (1953)

271. FIDGE, N.H., F.R. SMITH und D.S. GOODMAN: Biochem. J. 114, 689 (1969)
272. FITCH, L.W.N.: Austr. Vet. J. 19, 2 (1943)
273. FITCH, L.W.N.: Austr. Vet. J. 20, 303 (1944)
274. FITCH, L.W.N. und T.K. EWER: Austr.Vet.J. 20, 220 (1944)
275. FITCH, C.D. und Mitarbeiter: J. Biol.Chem. 236, 490 (1961)
276. FITZ-JAMES, P.C.: Biol. Abstr. 49, 89839 (1968)
277. FOLKERS, K., H.W. MOORE und J.L. SMITH: Intern. Congr. Biochem. 6 (5), 357 (1964)
278. FOLLIS, R.H.: 2nd Conf. Metabolic Interrelations, p. 221. Ed. by Reifenstein, E.C. jun., New York: Josiah Macy, jun., Foundation (1950)
279. FOUTS, P.J., O.M. HELMER und S. LEPROVSKY: Am. J. Med. Sci. 199, 163 (1940)
280. FOY, J.R. und K. MORGARREIDGE: Analyt. Chem. 20, 304 (1948)
281. FRANCOIS, LE ROY und FEVRIER, zit. nach FERRANDO, R.: Ann. Nutr. Alim. 7, 95 (1953)
282. FRAPE, D.L., R.S. ALLEN, V.C. SPEER, W.V. HAYS und D.V. CARTON: J. Nutr. 68, 189 (1959)
283. FRAPS, G.S. und W.W. MEINKE: Food Research 10, 187 (1945)
284. FREEMAN, S. und T.S. CHANG: Am. J. Physiol. 160, 341 (1950)
285. FREY, P.R., R. JENSEN und W.E. CONNELL: J. Nutr. 34, 421 (1947)
286. FRIEND, HEARD, PLATT, STEWART und TURNER: Brit. J. Nutr. 15, 231 (1961)
287. FRIMMER, M.: Intern. Z. Vitaminforsch. 38, 454 (1968)
288. FRIMMER, M., J. GRIES und G. WALDVOGEL: Intern. Z. Vitaminforsch. 38, 454 (1968)
289. FROMHERZ, K.: Z. Vitaminforsch. II, 65 (1941)
290. FRY, J.L., P.W. WALDROUP, B.L. DARMAN, R.H. HARMS und H.R. WILSON: Poultry Sci. 47, 630 (1968)
291. FYFE, W.M.: Lancet I, 610 (1956)
292. GALEONE, A. und G. SAN LORENZO: Intern. Z. Vitaminforsch. 19, 257 (1947)
293. GALTON, V.A. und S.H. INGBAR: Endocrinol. 77, 169 (1965)
294. GAMALERO, P.C.: Nutr. Abstr. Revs. 29, 989 (1959)
295. GANGULY, J., S. KRISHNAMURTHY und S. MAHADEVAN: Biochem. J. 71, 756 (1959)

296. GAREN, A. und S. GAREN: J. mol. Biol. 6, 433 (1963)
297. GAZO, M., O. SLADKA, S. KOCI und V. GERGELYOVA:
Nutr. Abstr. Revs. 38, 774 (1968)
298. GAZO, M., O. SLADKA und S. KOCI: Intern. Z. Vitamin-
forsch. 38, 459 (1968)
299. GEILER, G.: Chem. Abstr. 71 (7), n^o 28245y (1969)
300. GEISON, R.L., W.E. ROGERS, Jr. und B.C. JOHNSON:
Biochim. Biophys. Acta 165, 448 (1968)
301. GERLOCZY, F., M. GEREDAS und F. LANCOS: Nutr. Abstr. Revs.
38, 1275 (1968)
302. GHOSH, N.C. IPSITA CHATTERJEE und G.C. CHATTERJEE:
Biochem. J. 97, 247, (1965)
303. GHOSH, N.C. und N.C. KAR: Biochem. J. 87, 536 (1963)
304. GIACOMELLI, F.D., J. SPIRO und J. WIENER: J. Cell
Biol. 22, 189 (1964)
305. GIANETTO, R. und C. DE DUVE: Biochem. J. 59, 433 (1955)
306. GIESE, W., E. ERSOY und H. HILL: Deutsche tierärztl.
Wachr. 72, 464 (1965)
307. GILLMAN, T., R.A. GRANT und M. HATHORN: Brit. J. Exper.
Pathol. 41, 1 (1960)
308. GILLMAN, J. und M. HATHORN: J. Embryol. exp. Morphol.
6, 270 (1958)
309. GLADEL, W.: Med. Ernähr. 8, 169 (1967)
310. GLAUERT, A.M., M.R. DANIEL, J.A. LUCY und J.T. DINGLE:
J. Cell Biol. 17, 111 (1963)
311. GLICK, D. und W.J. KERR: Exp. Cell Res. 53, 129 (1968)
312. GLOOR, U., O. ISLER, R.A. MORTEN, R. RÜEGG und O. WISS:
Nature 182, 1764 (1958)
313. GLOOR, U. und O. WISS: Biochem. Biophys. Res. Commun.
1, 182 (1959)
314. GLOOR, U. und O. WISS: Biochem. Biophys. Arch. 83,
216 (1959)
315. GLOOR, U. und O. WISS: Ann. Rev. Biochem. 33, 317 (1964)
316. GLOOR, U., J. WÜRSCH, H. MAYER, O. ISLER und I. WISS:
Helv. Chim. Acta 49, 2582 (1966)
317. GLOVER, J., T.W. GOODWIN und R.A. MORTON: Biochem. J.
41, 97 (1947)
318. GLOVER, J., T.W. GOODWIN und R.A. MORTON: Biochem. J.
41, XLV (1947)

319. GLOVER, J. und E.R. REDFEARN: *Biochem. J.* 58, 15 (1954)
320. GOLIKOV, K.K.: *Biol. Abstr.* 47, 36117 (1966)
321. GOODMAN, D.S., H.S. HUANG und T. SHIRATORI: *J. Biol. Chem.* 241, 1929 (1966)
322. GORDON, H.H. und H.M. NITOWSKY: *Am. J. Clin. Nutr.* 4, 391 (1956)
323. GOUNELL, J.C.: *Thèse Pharmacie, Paris* 1964
324. GOUNELLE, H., H. TEULON und R. PAULAIS: *C. R. Soc. Biol.* 145, 540 (1951)
325. GOYCO, J.A.: *Fed. Proc.* 10, 191 (1951)
326. GRANADOS, zit. nach IRVING, J.T. und O.E. BUDTZ-OLSEN: *Brit. J. Nutr.* 9, 301 (1955)
327. GRANADOS, H.E., E. AAES-JORGENSEN und H. DAM: *Brit. J. Nutr.* 3, 320 (1949)
328. GRANADOS, H., K.E. MASON und H. DAM: *J. dent. Res.* 24, 197 (1945)
329. GRANT, A.B.: *Nature* 168, 789 (1951)
330. GRANT, A.B.: *Nature* 172, 627 (1953)
331. GRANT, A.B.: *Vet. Revs. Annot.* 1, 115 (1955)
332. GRANT, A.B. und B. O'HARA: *New Zealand J. Sci. Technol.* 38, 548 (1957)
333. GRAY, D.E. und SHIN-MAY LOH: *Canad. J. Biochem. Physiol.* 36, 269 (1958)
334. GREEN, J.: *Exp. Eye Res.* 3 (4), 388 (1965)
335. GREEN, J., E.E. EDWIN, A.T. DIPLOCK und J. BUNYAN: *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 2, 388 (1960)
336. GREEN, J., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN, E.E. EDWIN und D. MC HALE: *Nature* 190, 318 (1961)
337. GREEN, J., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN und E.E. EDWIN: *Biochem. J.* 79, 108 (1961)
338. GREEN, J., I.R. MUTHY, A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN, M.A. CAWTHORNE und E.A. MURRELL: *Brit. J. Nutr.* 21, 845 (1967)
339. GREEN, J., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN, J. MC HALE und I.R. MUTHY: *Brit. J. Nutr.* 21, 69 (1967)
340. GREEN, J., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN, I.R. MUTHY und D. MC HALE: *Brit. J. Nutr.* 21, 103, 115 (1967)
341. GREEN, J., A.T. DIPLOCK, J. BUNYAN, I.R. MUTHY und D. MC HALE: *Brit. J. Nutr.* 21, 497 (1967)
342. GREEN, B., A.A. HORNER, J.S. LOWE und R.A. MORTON: *Biochem. J.* 67, 235 (1957)

343. GREENBERG, L.M., B.G. TUCKER, A.E. HEMING und J.K. MATHUES: J. Nutr. 63, 19 (1957)
344. GRIMINGER, P.: J. Nutr. 87, 337 (1965)
345. GROH, J.: Biol. Abstr. 49 (6), 87837 (1968)
346. GROH, J., I. VORACOVA und K. KRCH: Biol. Abstr. 49(5), 71307 (1968)
347. GROLLMAN, A.P. und A.L. LEHNINGER: Arch. Biochem. Biophys. 69, 458 (1957)
348. GROSS-SELBECK, C.: Klin. Woch. 14, 61 (1935)
349. GÜNTHER, K.: Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittel 21(6), 361 (1966)
350. GÜNTHER, K.: Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittel 22(1), 8 (1966)
351. GUERRANT, N.B.: Science 108, 724 (1948)
352. GUGGENHEIM, K.: Biochim. J. 38, 260 (1944)
353. GUHA, A. und O.A. ROELS: Biochim. Biophys. Acta, Previews, 5(6), 3 (1965)
354. GUROFF, G., H.F. DE LUCA und H. STEENBOCK: Am. J. Physiol. 204, 833 (1963)
355. GYÖRGY, P. und C.S. ROSE: Science 108, 716 (1948)
356. GYÖRGY, P. und C.S. ROSE: Am. J. Physiol. 168, 414 (1952)
357. HAMED, M. und P. DECKER: Intern. Z. Vitaminforsch. 30, 41 (1960)
358. HAMMERL, H. und O. PICHLER: Wien, klin. Wschr. 72, 468 (1960)
359. HARD, M.M. und N.C. ESSELBAUGH: Am. J. Clin. Nutr. 8, 346 (1960)
360. HARDIN, J.O. und E.L. HOVE: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 78, 728 (1951)
361. HARRILL, I. und E.D. GIFFORD: J. Nutr. 89, 247 (1966)
362. HARRILL, I., G. MINARIK und E.D. GIFFORD: J. Nutr. 87, 424 (1965)
363. HARRIS, P.L., E.L. HOVE, M. MELLOTT und K. HICKMAN: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 64, 273 (1947)
364. HARRIS, P.L., M.W. KALEY und K.C.D. HICKMAN: J. Biol. Chem. 152 (1944)
365. HARRIS, P.L. und K.E. MASON: Am. J. Clin. Nutr. 4, 402 (1956)
366. HARRIS, L.J. und T. MOORE: Biochem. J. 22, 1461 (1928)
367. HARRIS und MOORE, zit. nach ISRAELS, L.G., J. FOERSTER und A. ZIPUSKY: Thromb. Diath. Haemorrhag. 7, 159 (1962)

368. HARRIS, P.L., W.J. SWANSON und K.C.D. HICKMAN:
J. Nutr. 33, 411 (1947)
369. HARRISON, H.E.: Pediatrics 14, 285 (1954)
370. HARRISON, H.C., H.E. HARRISON: Yale J. Biol. Med.
24, 273 (1952)
371. HARRISON, H.C., H.E. HARRISON und E.A. PARK:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 96, 768 (1957)
372. HARRISON, H.C., H.E. HARRISON und E.A. PARK:
Am. J. Physiol. 19, 432, (1958)
373. HART, G.H., H. GOSS und H.R. GUILBERT, zit. nach
MAPSON, L.W. und S.E. WALKER: Brit. J. Nutr. 2, 1 (1948)
374. HARTSOOK, E.W., E. BATCHELOR und B.C. JOHNSON:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83, 43 (1953)
375. HARTWELL, zit. nach ISRAELS, L.G., J. FOERSTER und
A. ZIPULSKY: Thromb. Diath. Haemorrhag. 7, 159 (1962)
376. HASS, G.M., R.E. TRUEHART, C.B. TAYLOR und M. STUMPE:
Am. J. Pathol. 34, 395 (1958)
377. HAUSSLER, M.R. und A.W. NORMAN: Arch. Biochem. Biophys.
118, 145 (1967)
378. HAVIVI, E., und G. WOLF: J. Nutr. 92, 467 (1967)
379. HAZZARD, D.G., C.G. WOELFEL, M.C. CALHOUN, J.E. ROUSSEAU,
H.D. EATON, S.W. NEILSON, R.M. GREY und J.J. LUCAS:
J. Dairy Sci. 47, 391 (1964)
380. HEATON, F.W., J.S. LOWE und R.A. MORTON: Biochem. J.
67, 208 (1957)
381. HERBERT, J.M. und A.F. MORGAN: J. Nutr. 50, 175 (1953)
382. HELMBOLDT, C.F., E.L. JUNGHERS, H.D. EATON und L.A. MOORE:
Am. J. vet. Res. 14, 343 (1953)
383. HENDRICKS, zit. nach DÄMMRICH, K.: Zentralbl. Vet.-med.
10A, 322 (1963)
384. HENRY, K.M. und S.K. KON: Biochem. J. 33, 1652 (1939)
385. HERBERT, G.: Ther. d. Gegenw. 5, 188 (1957)
386. HERBST, E.J., P.L. PAVCEK und C.A. ELVEHJEM:
Science 100, 338 (1944)
387. HERISSET, A.: C. R. Ac. Sc. 223, 47 (1946)
388. HERISSET, A.: Bull. Soc. Chim. Biol. 30, 187 (1948)
389. HERISSET, A.: Bull. Soc. Chim. Biol. 30, 642 (1948)
390. HERISSET, A.: Bull. Soc. Chim. Biol. 31, 1279 (1949)
391. HICKMAN, H.: Ann. Rev. Biochem. 12, 352, (1943)

392. HICKMAN, K.C.D., P.L. HARRIS und M.R. WOODSIDE:
Nature 150, 91 (1942)
393. HICKMAN, K.C.D., M.W. KALEY und P.L. HARRIS:
J. Biol. Chem. 152, 303 (1944)
394. HICKMAN, K.C.D., M.W. KALEY und P.L. HARRIS:
J. Biol. Chem. 152, 321 (1944)
395. HICKMAN, K.C.D. und P.L. HARRIS: Adv. in Enzymol. 6,
469 (1946)
396. HIDIROGLOV, M., F.C. NELSON, J.R. LESSARD und
P.A. TAYLOR: Canad. Vet. J. 8, 62 (1967)
397. HIGH, E.G.: Arch. Biochem. Biophys. 60, 456 (1956)
398. HIGH, E.G. und H.H. DAY: J.Nutr. 43, 245 (1951)
399. HIGH, E.G., H.C. SMITH, Jr. H.H. TAYLOR und S.S. WILSON:
J. Biol. Chem. 210, 681 (1954)
400. HIGH, E.G. und S.S. WILSON: Arch. Biochem. Biophys.
62, 163 (1956)
401. HIGH, E.G., L.A. WOODS, Jr. und S.S. WILSON:
J. Biol. Chem. 195, 787 (1952)
402. HILL, H.: Dtsch. tierärztl. Wschr. 64, 49 (1957)
403. HILL, H. und K. FUNKEN: Dtsch. tierärztl. Wschr.
64, 353 (1957)
404. HILL, R.B., F. PAUL und B.C. JOHNSON: Proc. Soc.
Eptl. Biol. Med. 121, 1287 (1966)
405. HILL, H. und K.H. SIEGMUND: Dtsch. tierärztl. Wschr.
64, 305 (1957)
406. HIRSCHBERG-LANDSBERGER, C.: Biol. Abstr. 50, n°29078
(1969)
407. HJARDE, W., J. NIELSEN und O. POROTNIKOFF: Acta Agric.
Scand. IX, 3 (1954)
408. HOLMAN, R.T., zit. nach SCHULTE, K.E. und A. SCHILLINGER:
Fette und Seifen 55, 705 (1953)
409. HOLMES, A.D. und M.G. PIGOTT: Am. J. Physiol. 132,
211 (1941)
410. HORN, Z., M. PALKOVITS und A. SCHER: Chem. Abstr. 66(6)
102 896 b (1967)
411. HORN, Z., M. PALKOVITS und A. SCHER: Biol. Abstr. 47,
26499 (1966)
412. HORWITT: Am. J. Clin. Nutr. 8, 451
413. HOUCK, J.C. und Y.M. PATEL: Am. J. Pathol. 45, 1045
(1964)

- 414. HOVE, E.L.: Science 98, 433 (1943)
- 415. HOVE, zit. nach IRVING, J.T. und O.E. BUDTZ-Olsen: Brit. J. Nutr. 9, 301 (1955)
- 416. HOVE, E. und G.O. HARDIN: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 77, 502 (1951)
- 417. HOVE, E.L. und P.L. HARRIS: J. Nutr. 31, 699 (1946)
- 418. HOVE, E.L. und P.L. HARRIS, zit. nach IRVING, J.T. und O.E. BUDTZ-OLSEN: Brit. J. Nutr. 9, 301 (1955)
- 419. HOVE, E.L. und J.F. HERNDON: Fed. Proc. 75, 557 (1956)
- 420. HOWELL, J. und J.N. THOMPSON: Brit. J. exp. Pathol. 48, 450 (1967)
- 421. HSU, L. und A.L. TAPPEL: J. Cell Biol. 23, 233 (1964)
- 422. HSU, L. und A.L. TAPPEL: Biochim. Biophys. Acta 101(1) 113 (1965)
- 423. HUANG, H.S. und DEWITT S. GOODMAN: J. Biol. Chem. 240, 2839 (1965)
- 424. HUNTER, F.E., J.M. GEBICKI, P.E. HOFFSTEN, J. WEINSTEIN und A. SCOTT: J. Biol. Chem. 238, 828 (1963)
- 425. HUNTER, F.E., A. SCOTT, P.E. HOFFSTEN, F. GUERRA, J. WEINSTEIN, A. SCHNEIDER, B. SCHUTZ, J. FINK, L. FORD und E. SMITH: J. Biol. Chem. 239, 604 (1964)
- 426. HVIDSTEN, H., W.G. HOESTRA, R.H. GRUMMER und P.H. PHILLIPS: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 89, 454 (1955)
- 427. IBRIL, A.O.: Biochim. Biophys. Acta 136, 162 (1967)
- 428. IRVING, J.T.: J. Physiol. 108, 92 (1949)
- 429. IRVING, J.T.: Brit. J. Nutr. 12, 196 (1958)
- 430. IRVING, J.T.: Nature 181, 704 (1958)
- 431. IRVING, J.T. und O.E. BUDTZ-OLSEN: Brit. J. Nutr. 9, 301 (1955)
- 432. ISRAELS, L.G., J. FOERSTER und A. ZIPUSKY: Thromb. Diath. Haemorrhag. 7, 159 (1962)
- 433. IWAKAMI, M.: Nutr. Abstr. Revs. 36, 1049 (1966)
- 434. JACOB, H.S. und S.E. LUX: Nutr. Abstr. Revs. 39, 774, (1969)
- 435. JACKSON, S.F. und H.B. FELL: Development. Biol. 7, 394, (1963)
- 436. JAGANNATHAN und PATWARDHAN: Ind. J. med. Res. 48, 775 (1960)

461. KAY, J.H.: Yale J. Biol. Med. 23, 515 (1951)
462. KAY, J.H., S.B. HUTTON und G.N. WEISS: Bull. Tulane Med. Fac. 9, 122 (1950)
463. KAY, J.H., S.B. HUTTON, G.N. WEISS und A. OCHSNER: Surgery 28, 24 (1950)
464. KEMMERER, A.R.: Ann. Rev. Biochem. 21, 333 (1952)
465. KEMMERER, A.R., G.S. FRAPS und JENNE DE MOTTIER: Arch. Biochem. 12, 135 (1947)
466. KENDLER, J. und M. PEREK: Poultry Sci. 47, 1176 (1968)
467. KENDLER, J. und M. PEREK: Poultry Sci. 47, 1176 (1969)
468. KERN, C.J., Z. ANTOSHKIW und M.R. MAIESE: Ind. Eng. Chem. 41, 2849 (1949)
469. KIMBLE, M.S. und E.S. GORDON: J. Biol. Chem. 128, 52 P, (1939)
470. KITABCHI, A.E., P.B. MC CAY, M.P. CARPENTER, P.H. FEINBERG, R.E. TRUCCO und R. CAPUTTO: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1, 216 (1959)
471. KITABCHI, A.E., P.B. MC CAY, M.P. CARPENTER, R.E. TRUCCO und R. CAPUTTO: J. Biol. Chem. 235, 1591 (1960)
472. KATABCHI, A.E., D.R. CHALLONER und R.H. WILLIAMS: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 127, 647 (1968)
473. KOCI, S., O. SLADKA und L. LANDAU, zit. nach Intern. Z. Vitaminforsch. 38, 459, (1968)
474. KODICEK, E.: Ann. Rev. Biochem. 25, 497 (1956)
475. KOEHN, C.J.: Arch. Biochem. 17, 337 (1948)
476. KOHLMEIER, R.H. und W. BURROUGHS: J. Anim. Sci. 22, 1125 (1963)
477. KOIZUMI, T., N. NAKAMURA, N. IWABOR, Y. FURUKAWA und H. ABE: Biochim. Biophys. Acta 177, 486 (1969)
478. KOIZUMI, T., T. SUEMATSU, N. IWABORI und H. ABE: Biochim. Biophys. Acta 151, 628 (1968)
479. KOMMERELL, B.H. und H.D. BERGER: Klin. Wschr. 38, 134, (1960)
480. KOYANAGI, T., S. WADA, M. MUROHASHI und T. MIMURA: Nutr. Abstr. Revs. 37, 398 (1967)
481. KRAKOWER, C. und J.H. AXTMAYER: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 45, 583 (1940)
482. KRAMER, M.: Intern. Z. Vitaminforsch. 26, 58 (1955)
483. KRAUS, H.H.: Zbl. Gynäk. 75, 1249 (1953)
484. KRAUSE, R.F., K.C. BEAMER und C. LAWRENCE: Am. J. Clin. Nutr. 22, 27 (1968)

485. KRISHNAMURTHY, S. und J. GANGULY: Nature 177, 575 (1956)
486. KRISHNAMURTHY, S. und S. MAHADEVAN und J. GANGULY:
J. Biol. Chem. 233, 32 (1958)
487. KRJUKOVA, L.V.: Nutr. Abstr. Revs. 37, 728 (1967)
488. KRJUKOVA, L.V., M.I. PECHENINA: Chem. Abstr. 70,
n° 55329 (1969)
489. KRJUKOVA, L.V. und M.I. PECHENINA: Nutr. Abstr. Revs.
40, 41 (1970)
490. KRUKOVA, L.V., I.I. ULASEVICH und V.S.O. MEDVEDSKAJA:
Nutr. Abstr. Revs. 40, 448 (1970)
491. LAFERTE, R.O., H. ROSENKANTZ und L. BERLINGUT: Canad.
J. Biochem. Physiol. 41, 1423 (1963)
492. LAKSHMANAN, M.R., R. CAMA HOMI, V.D. JOSHI und
T. SARMA RAMA: Biochem. Biophys. Acta 170, 392 (1968)
493. LANFORD, C.S., zit. nach THORNTON, P.A., C.W. WEBER
und B.E. MORENG: J. Nutr. 69, 33 (1954)
494. LANG, K.: Biochemie der Ernährung, Darmstadt 1970, S. 425
495. LAWRENCE: C.W.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 45 (1969)
496. LAWRENCE, C.W. und H.A. BERN: J. Invest. Dermatol.
31, 313 (1958)
497. LAWRIE, N.R., B. MC ARDLE und T. MOORE: J. Soc. Chem.
Ind. Lond., 57, 189 (1938)
498. LAWRIE, N.R., T. MOORE und K.R. RAJAGOPAL: Biochem.
J. 35, 825 (1941)
499. LEA, C.A. und A. KWIETNY: Chem. a. Indust. 1245 (1962)
500. LECOQ, R.: Compt. rend. 211, 189 (1940)
501. LECOQ, R.; P. CHAUCHARD und H. MAZOUÉ: C.R. Soc. Biol.
138, 835 (1944)
502. LECOQ, R., P. CHAUCHARD und H. MAZOUÉ: C.R. Soc. Biol.
139, 528 (1945)
503. LEE, D.J., M. CHIU und H.H. DRAPER: J. Nutr. 84,
401 (1964)
504. LEE, Y.C.P., J.T. KING und M.B. VISSCHER: Am. J. Physiol.
173, 456 (1953)
505. LEE, D.J. MEI CHIU und H.H. DRAPER: Nature 205, 288 (1965)
506. LEICHSENRING, J.M., L.M. NORRIS und M.L. HALBERT:
J. Nutr. 63, 25 (1957)
507. LEMARCHEL, M.P. und N. MUNSCH: C. R. Ac. Sci. 260,
714 (1965)
508. LEMLEY, J.M., M. JANET, R.A. BROWN, O.D. BIRD und
A. DEMMET: J. Nutr. 33, 53 (1947)

509. LEMLEY, J.M., R.A. BROWN, O.D. BIRD und A.D. EMMET:
J. Nutr. 34, 205 (1947)
510. LEUTS'KYI, K.M. und Y.M. LYUBIVYCH: Biol. Abstr.
47, 101055 (1966)
511. LEVIN, E.Y., B. LEVENBERG und S. KAUFMAN: Fed. Proc.
18, 272 (1959)
512. LEWIS, J.M., O. BODANSKY, K.G. FALK und G. MC GUIRE:
J. Nutr. 23, 431 (1942)
513. LEWIS, L.A., M.L. QUAIFE und I.H. PAGE: Am. J. Physiol.
178, 221 (1954)
514. LIGHT, B.F., R.P. ALSHER und C.N. FREY: Science 100,
225 (1944)
515. LLERENA, J.L. und A. CARDAZO: Biol. Abstr. 46,
81255 (1965)
516. LOWE, J.S., R.A. MORTON und R.G. HARRISON: Nature
172, 716 (1953)
517. LOWE, J.L., R.A. MORTON, N.F. CUNNINGHAM und J. VERNON:
Biochem. J. 67, 215 (1957)
518. LUCY, J.A. und J.T. DINGLE: Biochem. J. 82, 31P (1962)
519. LUCY, J.A. und J.T. DINGLE: Biochem. J. 84, 76P (1962)
520. LUCY, J.A. und J.T. DINGLE: Nature 204, 156 (1964)
521. LUCY, J.A., J.T. DINGLE und H.B. Fell: Biochem. J.
79, 500 (1961)
522. LUCY, LUCOMBE und DINGLE, zit. nach DINGLE, J.T.
A.M. GLAUERT, M. DANIEL und J.A. LUCY: Biochem. J.
84, 76P (1962)
523. LUCY, J.A., M. LUSCOMBE und J.T. DINGLE: Biochem. J.
89, 419 (1963)
524. LUNDBERG, W.O. in MACKENZIE, C.G.: Biological antioxi-
dants, Josiah Macy, Jr., Found., New York, 24 (1946)
525. LUPIEN, P.J.: Nutr. Abstr. Revs. 37, 65 (1967)
526. LUPIEN, P.J.: J. Atherosclerosis Res. 8, 77 (1968)
527. LUPIEN, P.J., C.M. HINSE und M. AVERY: Canad. J.
Biochem. 47, 631 (1969)
528. MACKENZIE, C.G.: Symposium on Nutrition, John Hopkins
Press, S.136 (1953)
529. MACKENZIE, C.G., J.B. MACKENZIE und E.V. MC COLLUM:
J. Nutr. 21, 225 (1941)
530. MACKENZIE, C.G., J.B. MACKENZIE und E.V. MC COLLUM:
Science 94, 216 (1941)
531. MADDOCK, C.L., J. COHEN und S.B. WOLBACH: Arch. Pathol.
56, 333 (1953)

532. MADDOCK, C.L. und S.B. WOLBACH: Fed. Proc. 9, 337 (1950)
533. MADDOCK, C.L., S.B. WOLBACH und D. JENSEN: Fed. Proc. 7, 275 (1948)
534. MADSEN, L.L., C.M. MC CAY und L.A. MAYNARD: Cornell University, agr. exp. Sta., 1933, Memoir 178
535. MAGNUSSON, G. und K. ORSTADIUS: Acta vet. scand. 4, 113 (1963)
536. MAHADEVAN, S. und J. GANGULY: Biochem. J. 81, 53 (1961)
537. MAHADEVAN, S., P. SASTRY SESHADRI und J. GANGULY: Biochem. J. 88, 531 (1963)
538. MAHADEVAN, S., P. SASTRY SESHADRI und J. GANGULY: Biochem. J. 88, 534 (1963)
539. MAIO, J.J. und L. DE CARLI: Biochem. Biophys. Res. Commun. 11, 335 (1963)
540. MALATHY, P. und J. GANGULY: Biochem. J. 92, 521 (1964)
541. MALATHY, P. und J. GANGULY: Biochem. J. 92, 527 (1964)
542. MAL'CEV, S.V.: Nutr. Abstr. Revs. 40, 1382 (1970)
543. MALATHY, P., P. SASTRY und J. GANGULY: Nature 189, 660 (1961)
544. MAMEESH, M.S. und B.C. JOHNSON: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 101, 467 (1959)
545. MAMEESH, M.S. und B.C. JOHNSON: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 103, 378 (1960)
546. MANKIN, J.J. und L. LIPPIELLO: Nutr. Abstr. Revs. 40, 823 (1970)
547. MANSTON, R.: Brit. Vet. J. 122, 443 (1966)
548. MAPSON, L.W. und S.E. WALKER: Brit. J. Nutr. 2, 1 (1948)
549. MARCH, B.E. und J. BIELY: J. Nutr. 79, 474 (1963)
550. MARINETTI, G.V., J. ERBLAND, M. MORRISON und E. STOTZ: J. Am. Chem. Soc. 80, 402 (1958)
551. MARKEES, S.: Experientia, Suppl. I, 208 (1953)
552. MARTIUS, C.: Biochem. Z. 326, 24, 26 (1954)
553. MARTIUS, C.: Wiss. Veröff. Deutsch. Ges. Ernähr. 16, 31 (1967)
554. MARTIUS, C. und D. NITZ-LITZOW: Biochim. Biophys. Acta 12, 134 (1953)
555. MARTIUS, C. und D. NITZ-LITZOW: Biochim. Biophys. Acta 13, 152, 289 (1954)
556. MARUSICH, W., E. DE RITTER und S.H. RUBIN: Fed. Proc. 15, 562 (1956)

557. MARVIN und Mitarb.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
105, 473 (1960)
558. MASON, K.E.: Vitam. a. Hormon. 2, 107 (1944)
559. MASON, K.E.: Vitam. a. Hormon. 2, 144 (1944)
560. MASON, K.E.: Am. J. Anat. 57, 300 (1935)
561. MATSCHINER, J.T., J.M. AMELOTTI und E.A. DOISY, Jr.:
J. Nutr. 91, 303 (1967)
562. MATSCHINER, J.T. und E.A. DOISY: Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 109, 139 (1962)
563. MATTERSON, L.D., R.H. BUNNELL, L.D. STINSON, E.P.
SINGSEN und L.M. POTTER: Poultry Sci. 34, 1080 (1955)
564. MATTILL, H.A.: Nutr. Revs. 10, 225 (1952)
565. MATTSO, F.H., J.W. MEHL und H.J. DEUEL: Arch. Biochem.
15, 65 (1947)
566. MATUSIS, I.I.: Biol. Abstr. 49(3), 44253 (1968)
567. MATUSIS, I.I., I.I. ULASEVICH und N.G. BOGDANOV:
Nutr. Abstr. Revs. 37, 408 (1967)
568. MAYFIELD, H.L. und R.R. ROEHM: J. Nutr. 58, 203 (1956)
569. MAZZETTI, G.M.: Acta vitaminol. 10, 213 (1956)
570. MC CARTHY, P.T. und L.R. CEREDO: J. Nutr. 46, 361 (1952)
571. MC CAY, P.B., N.P. CARPENTER, A.E. KITABCHI, R. CAPUTTO:
Arch. Biochem. Biophys. 82, 472 (1959)
572. MC CAY, P.B., A.E. KITABCHI, R. CAPUTTO und R.E. TRUCCO:
Biochem. Biophys. Res. Commun. 4, 469, (1961)
573. MC COORD, A.B. und Mitarbeiter: Food Technol. 1, 263
(1947)
574. MC CORMICK, E.C. und R.H. MC CLUER: Circulation 22,
651 (1960)
575. MC ELLIGOT, T.F.: J. Pathol. Bact. 83, 347 (1962)
576. MC GILLIVRAY, W.A.: J. dairy res. 19, 119 (1952)
577. MC GRAW, J.Y.: C.R. Soc. Biol. 149, 1718 (1955)
578. MC GRAW, J.Y.: C.R. Soc. Biol. 155, 2056 (1961)
579. MC GRAW, J.Y.: C.R. Soc. Biol. 155, 2061 (1966)
580. MC GRAW, J.Y. und A. DES MARAIS: C. R. Soc. Biol.
154, 1905 (1960)
581. MC LAREN, D.S.: Brit. J. Ophthal. 43, 234 (1959)
582. MC LAREN, D.S., E. SHIRAJIAN, M. TCHALIAN und G. KHOURY:
Am. J. Clin. Nutr. 17, 117 (1965)

583. MC LAREN, D.S., M. TCHALIAN und Z. AJANS: Am. J. Clin. Nutr. 17, 131 (1965)
584. MC LEAN, F.C. und A.M. BUDY: Vitam. a. Hormon. 21, 51 (1963)
585. MC LEAN, C.F. und M.R. URIST, zit. nach WILHELM, G.: Monatsschr. Kinderheilk. 117, 653 (1969)
586. MELKA, J.: C. R. Soc. Biol. 141, 521 (1947)
587. MELLANBY, E.: J. Physiol. 94, 380 (1938)
588. MELLANBY, E.: Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 132, 28 (1944)
589. MELLORS, A. und A.L. TAPPEL: J. Biol. Chem. 241, 4353 (1966)
590. MENY BERGEL: Leprosy Rev. 38, 189 (1967)
591. MERTZ, W. und K. SCHWARZ: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 98, 808 (1958)
592. MERTZ, W. und K. SCHWARZ: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 102, 561 (1959)
593. MEYER, J. und W.A. KREHL: Arch. Biochem. 16, 313 (1948)
594. MEYER, J. und W.A. KREHL: J. Nutr. 35, 523 (1948)
595. MICHAELIS, L. und S.H. WOLLMAN: Science 109, 313 (1949)
596. MIHALYI, E.: J. Gen. Physiol. 37, 139 (1954)
597. MILES, M.C., E.M. ERICHSON und H.A. MATTILL: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 70, 162 (1949)
598. MINNERS, P.: Diss. Gießen 1954
599. MISRA, U.K.: Canad. J. Biochem. 43, 1885 (1965)
600. MISRA, U.K.: Proc. Nutr. Soc. XXIV, 16 (1965)
601. MISRA, U.K.: Naturwiss. 52, 306 (1965)
602. MISRA, U.K.: Biochem. J. 95, 30P (1965)
603. MISRA, U.K.: Nature 209, 910 (1966)
604. MISRA, U.K.: Canad. J. Biochem. 44, 1539 (1966)
605. MISRA, U.K.: Canad. J. Biochem. 45, 1413 (1967)
606. MISRA, U.K.: J. Vitaminol. 14, 312 (1968)
607. MISRA, U.K.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 46 (1969)
608. MITCHELL, G.E. Jr., C.O. LITTLE, R.L. WARNER, F.J. KLATTE und N.E. ANDERSON: Intern. Z. Vitaminforsch. 38, 304 (1968)
609. MITCHELL, G.V., C.R. SEWARD und M.R. SPOVEY FOX: J. Nutr. 97, 8 (1969)

610. MITCHELL, G.V., C.R. SEWARD und M.R. SPOVEY FOX:
J. Nutr. 27, 8 (1969)
611. MITOLO, M.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 11, 334 (1936)
612. MITOLO, M.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 17, 310 (1942)
613. MITOLO, M.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 17, 311 (1942)
614. MKAROVA, G.A. und V.P. LJAHOVIC: Nutr. Abstr. Revs.
39, 561 (1969)
615. MITOLO, M. und L.M. MANFREDI: Nutr. Abstr. Revs. 37,
⁵⁹ (1967)
616. MONSON, W.J., E.T. GADE, M.D. LLOYD und A.C. GROSCHKE:
Poultry Sci. 34, 1211 (1955)
617. MOORE, T.: Biochem. J. 23, 803 (1939)
618. MOORE, T.: Biochem. J. 25, 275 (1931)
619. MOORE, T.: Biochem. J. 34, 1321 (1940)
620. MOORE, T.: Biochem. J. 37, 112 (1942)
621. MOORE, T.: Vitam. a. Normon. 3, 1 (1945)
622. MOORE, L.A.: J. Nutr. 31, 229 (1946)
623. MOORE, T.: Am. N.Y. Acad. Sci. 52, Art. 3, 206 (1949)
624. MOORE, T.: Brit. J. Nutr. 2, 407 (1949)
625. MOORE, T.: Proc. Nutr. Soc. 12, 121 (1953)
626. MOORE, T.: Nature 184, 607 (1959)
627. MOORE, L.A. und J.W. COTTER: J. Dairy Sci. 28, 496 (1945)
628. MOORE, T., A.J.P. MARTIN und K.R. RAJOGOPAL:
Vitamin E-A symposium. Heffers, Cambridge 1939
629. MOORE, T. und I.M. SHARMAN: Brit. J. Nutr. 5, 119 (1951)
630. MOORE, T. und I.M. SHARMAN: Lancet, i, 819 (1955)
631. MOORE, T. und I.M. SHARMAN: Brit. J. Nutr. 14, 473 (1960)
632. MOORE, T. und I.M. SHARMAN: Brit. J. Nutr. 15, 297 (1961)
633. MOORE, T., I.M. SHARMAN, M.G. STANTON und J.T. DINGLE:
Abstr. 6th int. Congr. Biochem., New York, 449 (1964)
634. MOORE, T., I.M. SHARMAN und R.J. WARD: Biochem. J.
58, VII (1954)
635. MOORE, T., I.M. SHARMAN und R.J. WARD: Proc. Nutr.
Soc. 17, XXIV (1958)
636. MOORE, T., I.M. SHARMAN und R.J. WARD: Brit. J. Nutr.
13, 100 (1959)
637. MOORE, T., I.M. SHARMAN und R.J. WARD: Int. Congr.
Biochem. IV Vienna Suppl., Int. Abstr. biol. Sci. 91

638. MOORE, T., I.M. SHARMAN, M.G. STANTON und J.T. DINGLE: Biochem. J. 103, 923 (1967)
639. MOORE, L.A., J.W. THOMAS, W.C. JACOBSEN, C.G. MELIN und J.B. SHEPHERD: J. Dairy Sci. 31, 489 (1948)
640. MOORE, T. und Y.L. WANG: Biochem. J. 39, 222 (1945)
641. MOORMAN, R.H., Jr., H.E. SNYDER, C.D. SNYDER und W.A. GROSJEAN: A.M.A. Arch. Surg. 67, 137 (1952)
642. MORETTI, A. und G. WOLF: Biochim. Biophys. Acta 46, 392 (1961)
643. MORETTI, A. und G. WOLF: Biochim. Biophys. Acta 53, 263 (1961)
644. MORGAN, A.F.: Proc. Pacific Sci. Congr., Pacific Sci. Assoc. 6, 555 (1943)
645. MORGAN, A.F., L. KIMMEL und M.C. HAWKINS: J. Biol. Chem. 120, 85 (1937)
646. MORGANO, SAMMARAZI, zit. nach SIMIC, B.B., H.M. SINCLAIR und B.B. LLOYD: Intern. Z. Vitaminforsch. 25, 7 (1953)
647. MORRISON, M., R. CRAWFORD und E. STOTZ: Biochim. Biophys. Acta 22, 579 (1957)
648. MORTON, R.A.: Nature 182, 1764 (1958)
649. MORTON, R.A.: Helv. Chim. Acta 41, 2343 (1958)
650. MORTON, R.A. und W.E. J. PHILLIPS: Biochem. J. 73, 416 (1959)
651. MORTON, R.A. und W.E. J. PHILLIPS: Biochem. J. 73, 427 (1959)
652. MOSES, C., G. RHODEN und J. LEVINSON: Angiology 3, 397 (1952)
653. MUKHERJI, B. und B.K. BACHHAWAT: Ind. J. Biochem. 2, 90 (1965)
654. MUKHERJI, B. und B.K. BACHHAWAT: Ind. J. Biochem. 3, 1 (1966)
655. MURRAY, T.K. und J.A. CAMPBELL: J. Nutr. 57, 89 (1955)
656. NAITO, HIROSHI; Biol. Abstr. 50, n° 62739 (1969)
657. NASON, A., B.C. AVERBACH und A.J. TERRELL: Biochim. Biophys. Acta 19, 395 (1956)
658. NASON, A. und I.R. LEHMANN: Science 122, 19 (1955)
659. NASON, A. und I.R. LEHMAN : J.Biol. Chem. 222, 511 (1956)
660. NERURKAR, M.K. und M.B. SAHSRABUDHE: Biochem. J. 63, 344 (1956)
661. NEUMANN, W.F. und M.W. NEUMANN: Chicago University Press (1958)

662. NICOLAYSEN, R. und R. NORDBO: Acta Physiol. Scand. 2, 212 (1943)
663. NIESAR, K.H.: Naturwiss. 42, 392 (1955)
664. NIR, I. und I. ASCARELLI: Brit. J. Nutr. 21, 167 (1967)
665. NIRMALA, P.S., E. MATHEN und R.P. DEVADAS: J. Nutr. Diet. 3, 81 (1966)
666. NISIBAYASHI, H., T. OMURA und R. SATO: Biochim. Biophys. Acta 97, 416 (1965)
667. NITOWSKY, H.M. und J. T. TILDON: Am. J. Clin. Nutr. 4, 397 (1956)
668. NOMURA, YASUSHI, und OBU FUJIO: Chem. Abstr. 69(5), 65900 (1968)
669. NORMAN, A.W.: Biol. Rev. 43, 97 (1968)
670. OCHSNER, A. und Mitarbeiter: Ann. Surg. 131, 652 (1950)
671. OCHSNER, A., M.E. DE BADEY und P.T. DE CAMP: J. Am. med. Ass. 144, 831 (1950)
672. O'DONOVAN, J.P.: Diss. Abstr. B27, (11), 3734 (1967)
673. OGASAWARA, Y.: Chem. Abstr. 68(3), 4673 (1968)
674. OLIVEIRA, M.M. und A. NASON: Biochim. Biophys. Acta 150, 319 (1968)
675. OLSEN, HARVEY, HILL und BRANION: Poultry Sci. 38, 942 (1959)
676. OLSON, R.E.: Science 145, 926 (1964)
677. OLSON, R.E.: Canad. J. Biochem. 43, 1565 (1965)
678. OLSON, R.E.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 604 (1967)
679. OLSSON, J.A.: J. Biol. Chem. 236, 349 (1961)
680. OPPENHEIM, E. und M. BRUGER: A.M.A. Arch. Pathol. 53, 520 (1952)
681. OPPENHEIMER, H., S. SHULMAN, S. ROBERTS und A.T. MILHORAT: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 97, 882 (1958)
682. ORDOG, SZILVESZTER und HOCSABAI KALMAN: Chem. Abstr. 70, n° 1325s (1969)
683. OSTOLOVSKII, E.M.: Chem. Abstr. 70, n° 85411c (1969)
684. OTTOLENGHI, A., F. BERNHEIM und K.M. WILBUR: Arch. Biochem. Biophys. 56, 157 (1955)
685. OWEN und HENNESSEY, zit. nach MC LAREN, D.S.: Brit. J. Ophthal. 43, 234 (1959)
686. PALLOTATTA, M.A. und R.F. KRAUSE: Am. J. Clin. Nutr. 13, 201 (1963)

687. PARSONS, zit. nach MC LAREN, D.S.: Brit. J. Ophthal.
43, 234 (1959)
688. PATRICK, H. und C.L. MORGAN: Science 98, 434
689. PATRICK, H. und C.L. MORGAN: Poultry Sci. 23, 525 (1944)
690. PAUL, R.M., J.A. LEWIS und H.A. DE LUCA: Canad. J.
Biochem. Physiol. 32, 347 (1954)
691. PAULSEN, G.D., A.L. POPE und C.A. BAUMANN: Proc. Soc.
Exptl. Biol. Med. 122, 321 (1966)
692. PAVCEK, P.L., E.J. HERBST und C.A. ELVEHJEM:
J. Nutr. 30, 1 (1945)
693. PECHENINA, M.I., I.I. ULASEVICH und L.V. KRYUKOVA:
Chem. Abstr. 70, n° 95040v (1969)
694. PEREK, M. und J. KENDLER, zit. nach KENDLER, J. und
M. PEREK: Poultry Sci. 47, 1176 (1968)
695. PERRY, T.W., W.M. BEESON, W.H. SMITH, R.B. HARRINGTON
und M.T. MOHLER: J. Anim. Sci. 27, 190 (1968)
696. PERUMAL, A.S., T.S. ANANTHA SAMY, M.R. LAKSHMANAN,
F.B. JUNGALWALA und P.B. RAMA RAO: Biochim.Biophys.
Acta 124, 95 (1966)
697. PERUMAL, A.S., M.R. LAKSHMANAN und H.R. CAMA:
Biochim. Biophys. Acta 170, 399 (1968)
698. PHILLIPS, W.E.J.: Canad. J. Biochem. Physiol. 39,
855 (1961)
699. PHILLIPS, W.E.J.: Canad. J. Biochem. Physiol. 40,
1347 (1962)
700. PHILLIPS, W.E.J.: Canad. J. Biochem. Physiol. 45,
749 (1967)
701. PHILLIPS, P.H., J. KASTELIC und F.B. HART: J. Nutr.
36, 695 (1948)
702. PHILLIPS, P.H., N.S. LUNDQUIST und P.D. BOYER:
J. Dairy Sci. 24, 977 (1941)
703. PICCIONI, M.: Quad. Nutr. 12, 403 (1952)
704. PIRIVERDIEVA, R.A.: Biol. Abstr. 49(6), 83587 (1968)
705. PITT, G.A.J.: Biochem. J. 90, 35 P (1964)
706. PLYASKOVA, L.M.: Biol. Abstr. 50, n° 68301 (1961)
707. POFAHL, T.R., W.E. BLACK und E.A. DOISY: Fed. Proc.
22, 489 (1963)
708. POL, G., C. DENHARTOG und E.A.M. MEYKNECHT: Intern.
Z. Vitaminforsch. 35, 364 (1964)
709. POLLARD, C.J. und J.G. BIERI: Biochim. Biophys. Acta
34, 420 (1959)

710. POOLE, J.C.F.: Quart. J. Exp. Physiol. 43, 427 (1958)
711. POPPER, H., F. STEIGMANN, K.A. MEYER und S.S. ZEVIN:
Arch. Int. Med. 72, 439 (1943)
712. POTTER, L.M., R.H. BUNNELL, L.D. MATTERSON und
E.P. SINGSEN: Poultry Sci. 35, 452 (1956)
713. PRANGE, I., E. SÖNDERGAARD und H. DAM: Abstr. Commun.
2nd Int. Congr. Biochem. (Paris) 330 (1952)
714. PUDELKIEWICZ, W.J., L. WEBSTER, G. OLSON und
L.D. MATTERSON: Poultry Sci. 43, 1353 (1964)
715. PUDELKIEWICZ, W.J., L. WEBSTER und L.D. MATTERSON:
J. Nutr. 84, 113 (1964)
716. PUMPHREY, A.M., E.R. REDFEARN und R.A. MORTON:
Chem. and Ind. 978 (1958)
717. QUACKENBUSH, F.W., R.P. COX und H. STEENBOCK:
J. Biol. Chem. 140, p. civ (1941)
718. QUACKENBUSH, F.W., R.P. COX und H. STEENBOCK:
J. Biol. Chem. 145, 169 (1942)
719. QUAIFE, M.L.: Ann. Rev. Biochem. 23, 215 (1954)
720. QUICK, A.J. und M. STEFANINI: J. Biol. Chem. 175
945 (1948)
721. RAAFLAUB, J.: Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta
11, 142 (1953)
722. RALLI, E.P., E. BAUMANN und L. ROBERTS: J. Clin.
Invest. 20, 709 (1941)
723. RANDOIN und QUEUILLE, zit. nach MC LAREN, D.S.:
Brit. J. Ophthalm. 43, 234 (1959)
724. RAO, S.K. und J. GANGULY: Biochem. J. 90, 104 (1964)
725. RAO, K.S. und R.E. OLSON: Biochim. Biophys. Acta
136, 406 (1967)
726. RAOUL, Y.C., C. MARNAY, N. LE BOULCH, M. PRELOT,
A. GUERILLOT-VINET, R. BAZIER und C. BARON: Séances
l'Acad. de Sciences 244, 954 (1957)
727. RAOUL, Y. und RAGHEB-HANNA: C. R. Soc. Biol. 144,
17 (1950)
728. RASKIN, I.M. und E.I. ESTRIN: Biol. Abstr. 47,
11275 (1966)
729. RASMUSSEN, H. und H.F. DE LUCA: Ergebn. Physiol.
53, 108 (1963)
730. RASMUSSEN, H., H.F. DE LUCA, J.P. SALLIS und
G.W. ENGSTRÖM: J. Clin. Inv. 42, 967 (1963)
731. RAY, A.K., N.R. RAY und D.P. SADHU: Brit. J. Nutr.
19, 321 (1965)

732. RAY, N.R., A.K. RAY und D.P. SADHU: Nutr. Abstr. Rev. 39, 769 (1969)
733. RAY, A. und D.P. SADHU: Nature 184, 1323 (1959)
734. REBER, E.F., C.C. MORRILL, H.W. NORTON und H.E. RHOADES: J. Nutr. 58, 19 (1959)
735. REBER, E.F. und H.W. NORTON: Am. J. vet. Res. 21, 898 (1960)
736. RECHCIGLE, M.Jr., S. BERGER, J.K. LOOSLI und H.H. WILLIAMS: J. Nutr. 76, 435 (1962)
737. REDFEARN, E.R. und A.M. PUMPHREY: Biochim. Biophys. Acta 30, 437 (1958)
738. RICHERT, D.A. und W.W. WESTERFIELD: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 84, 468 (1953)
739. RILEY, P.A. und R.I.L. SPEARMAN: Science 160, 1006 (1968)
740. RIZZO, A. und G. SANTANGELO: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 35, 43 (1958)
741. ROBERTS, A.B. und H.F. DE LUCA: J. Lipid Res. 9, 501 (1968)
742. ROBERTS, A.B. und H.F. DE LUCA: Arch. Biochem. Biophys. 123, 279: (1968)
743. ROBERTS, A.B. und H.F. DE LUCA: Arch. Biochem. Biophys. 129, 290 (1969)
744. RODAHL, K.J.: J. Nutr. 41, 399 (1950)
745. RODAHL, K.: Norsk. Polarinst. Skrifter 92, (1949)
746. RODAHL, K.: Norsk. Polarinst. Skrifter 95, (1950)
747. ROELS, O.A. und O.R. ANDERSON: Proc. Int. Congr. Nutr. 7th, 5, 606 (1966)
748. ROELS, O.A., A. GUHA, M. TROUT, V. VAKIL und K. JOSEPHS: J. Nutr. 84, 161 (1964)
749. ROELS, O.A., M. TROUT und A. GUHA: Biochem. J. 97, 353 (1965)
750. ROELS, O.A., M. TROUT und A. GUHA: Biochem. J. 93 23c
751. ROSENKRANTZ, H.: J. Biol. Chem. 214, 789 (1955)
752. ROUSSEAU, J.E., M.W. DICKS, R. TEICHMAN, C.F. HELMBOLDT, E.L. BACON, R.M. PRONTY, K.L. DOLGE, H.D. EATON, E.L. JUNGHERR und G. REALL, J. Anim. Sci. 16, 612 (1957)
753. ROSE, C.S. und P. GYÖRGY: Blood 5, 1062 (1950)
754. RUBIN, M. und H.R. BIRD: Poultry Sci. 22, 53 (1943)
755. RUCCIA, D.: Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 40, 629 (1964)
756. RUFFIN, M.R. und L. ARNRICH: Fed. Proc. 25, 546 (1966)

757. RUMERY, P.E.: Fed. Proc. 10, 392 (1951)
758. RUTLEDGE, H.R.: Nutr. Abstr. Revs. 38, 782 (1968)
759. SADHU, D.P. und S. BRODY: Fed. Proc. 6, 420 (1947)
760. SADHU, D.P. und B.L. RUSCOTT: Endocrinol. 43, 120 (1948)
761. SAKAI, K.: Chem. Abstr. 70, n^o 35536 (1969)
762. SAMPSON, M.M. und L.M. POTTER: Fed. Proc. 6, 420 (1947)
763. SANDER, N.: Diss. Abstr. B 28 (1), 79 (1967)
764. SANDER, N. und J.W.C. BIRD: Nature 216, 608 (1967)
765. SAUTTER, H.: Fortbild.kurs f. Augenärzte, München 1957
766. SAUTTER, H.: Votr. auf d. Symposium üb. Arteriosklerose, Okt. 1958, Bad Neuenahr
767. SAUTTER, H.: Dtsch. med. Wschr. 83, 1514 (1958)
768. SAWANT, P.L., D. DESAI und A.L. TAPPEL: Arch. Biochem. Biophys. 105, 247 (1964)
769. SAWANT, P.L., S. SHIBKO, U.S. KUMTA und A.L. TAPPEL: Biochim. Biophys. Acta 85, 82 (1964)
770. SCHEUNERT, A. und K.H. WAGNER: Z. Physiol. Chem. 256, 111 (1933)
771. SCHMANDKE, H.: Intern. Z. Vitaminforsch. 37, 416 (1967)
772. SCHNAPPAUF, H. und V. HORN: Intern. Z. Vitaminforsch. 37, 1 (1967)
773. SCHNEIDER-WIDMANN: Klin. Wschr. II, 825 (1935)
774. SCHULTE, K.E. und A. SCHILLINGER: Fette und Seifen 55, 705 (1953)
775. SCHWARZ, K.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 99, 20 (1958)
776. SCHWARZ, K., C.E. LEE und J.A. STESNEY: Z. Naturforsch. 17b, 788 (1962)
777. SEIFERT, G.: Dtsch.med. Wschr. 90, 2334 (1965)
778. SELLINGER, O.Z., H. BEAUFAY, P. JAKES, A. DOYAN und C. DE DUVE: Biochem. J. 74, 450 (1960)
779. SESHADRY SASTRY, P., P. MALATHI, SUBBA RAO und J. GANGULY: Nature 193, 1080 (1962)
780. SEWARD, C.R. und E.L. HOVE: Fed.Proc. 23, 293 (1964)
781. SEWARD, C.R., G. VAUGHAN und E.L. HOVE: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 117, 477 (1964)
782. SEWARD, C.R., G. VAUGHAN und E.L. HOVE: J. Biol. Chem. 241, 1229 (1965)
783. SEWELL, H.B., G.E. MITCHELL, Jr., C.O. LITTLE und B.W. HAYES: Intern. Z. Vitaminforsch. 37, 301 (1967)

784. SHERMAN, W.C.: J. Biol. Chem. 133, 89 P (1940)
785. SHERMAN, W.C.: J. Nutr. 22, 143 (1941)
786. SHERMAN, W.C.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 47,
199, (1941)
787. SHERMAN, W.C.: Fed. Proc. 1, 134 (1942)
788. SHERMAN, W.C.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 65, 207
(1947)
789. SHERMAN, B.S.: Anat. Record 133, 429 (1959)
790. SHIRLEY, R.L., H.L. CHAPMAN, Jr., J.F. EASLEY und
I.J. CUNHA: Biol. Abstr. 48 (7), 100252 (1967)
791. SHITSKOVA, A.P.: Chem. Abstr. 70, n° 94447w (1969)
792. SHULL, R., R.B. ALFIN-SLATER, H.J. DEUEL, Jr. und
B.H. ERSHOFF: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 263 (1957)
793. SHULL, R.L., B.H. ERSHOFF und R.B. ALFIN-SLATER:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 98, 364 (1958)
794. SHUTE, W.E. und E.V. SCHUTE: Lancet 625 (1954)
795. SICKOVA, A.P.: Gigiena Sanit. 2, 41 (1963)
796. SIME, J.T., D.E. YOUNG, J.S. DINNING und P.L. DAY:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 92, 556 (1956)
797. SIME, J.T., D.E. YOUNG, J.S. DINNING und P.L. DAY:
Fed. Proc. 15, 573 (1956)
798. SIMIC, B.S., S. SIBALIC, M. NAU MOVIC, A. SIMIC,
R. MARKOVIC und V. RAKOVIC: Intern. Z. Vitamin-
forsch. 33, 48 (1963)
799. SIMOLA, P. und I.K. KAUPINEN: Scand. Arch. Physiol.
71, 31 (1935)
800. SINGSEN, E.P., R.H. BUNNELL, L.S. MATTERSON, A. KOZEFF
und E.L. JUNGHER: Poultry Sci. 34, 262 (1955)
801. SKELTON, F., E.V. SHUTE, H.G. SKINNER und R.A. WAUD:
Science 103, 762 (1946)
802. SOKOLOFF, B., M. HORI, C.C. SAELHOF, T. WRZOLEK und
T. IMAI: Nutr. Abstr. Revs. 37, 1046 (1967)
803. SONDERGAARD, E., I. PRANGE und H. DAM: Abstr. Commun.
2nd Int. Congr. Biochem. (Paris) (1952), 330
804. SPIRICHEV, V.B. und N.V. BLAZHEIEVICH: Chem. Abstr.
69(5), 65946g (1968)
805. SPIRICHEV, V.B. und N.V. BLAZHEIEVICH: Chem. Abstr.
70, n° 45427f (1968)
806. SPIRICHEV, V.B. und N.V. BLAZHEIEVICH: Intern.
Z. Vitaminforsch. 39, 30 (1969)
807. SPIRICHEV, V.B. und N.V. BLAZHEIEVICH: Nutr. Abstr.
Revs. 39, 771 (1969)

808. SPIRICHEV, V.B., N.V. BLAZHEIEVICH, T.A. ZINOVEVA
und S.K. ILJUNCEVA: Nutr. Abstr. Revs. 39, 771 (1969)
809. SPIRICHEV, V.B. und T.A. SINVIEVA: Konferenz üb.
Vitamin D, Kiev, 38 (1968)
810. STACHE, S. und M. FRIMMER: Intern. Z. Vitaminforsch.
40, 145 (1970)
811. STANBURY, S.W.: Advanc. intern. Med. 9, 231 (1958)
812. STEENBOCK, H. und S.A. BELLIN: J. Biol. Chem. 205,
985 (1953)
813. STODULSKA-RICHTER, A.: Biol. Abstr. 50, n^o 68303 (1969)
814. STOHS, S.J.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 47 (1969)
815. STORVICK, C.A., M.L. HATHAWAY und R.M. NITCHALS,
zit. nach MAYFIELD, H.L. und R.R. ROEHM: J. Nutr.
58, 203 (1956)
816. STREBEL, R.F., R.J. GIRERD und B.M. WAGNER: Arch.
Pathol. 87, 290 (1969)
817. STUTMAN, C.M. und R.V. CAGOVEC: Nutr. Abstr. Revs.
35, 52 (1965)
818. SUFFEL, P.: Canad. med. Ass. 74, 715 (1956)
819. SUGAI, M. und I. MATSUDA: Biochim. Biophys. Acta 170,
474 (1968)
820. SUMNER, R.J.: J. Biol. Chem. 146, 215 (1942)
821. SUMNER, J.B. und R.J. SUMNER: J. Biol. Chem. 134,
531 (1940)
822. SUNDARESAN, P.R.: Biochim. Biophys. Acta 113, 95 (1966)
823. SURE, B., R.M. THEIS und R.T. HARRELSON: J. Biol. Chem.
129, 245 (1939)
824. SUTTON, T.S., H.E. KAESER und S.L. HANSARD: J. Biol.
Chem. 144, 183 (1942)
825. SWAHN, O. und B. THAFVELIN: Vitamin. A. Hormon. 20.
648 (1962)
826. SWICK, R.W. und C.A. BAUMANN: Arch. Biochem. Biophys.
36, 120 (1952)
827. SWIFT, C.E. in MACKENZIE, C.G.: Biological antioxidants,
Josiah Macy, Jr., Found., New York, 86 (1948)
828. TAPPEL, A.L. Arch. Biochem. Biophys. 47, 223 (1953)
829. TAPPEL, A.L.: Food Research 18, 560 (1953)
830. TAPPEL, A.L.: Arch. Biochem. Biophys. 50, 473 (1954)
831. TAPPEL, A.L.: Arch. Biochem. Biophys. 54, 266 (1955)
832. TAPPEL, A.L.: Vitamin. a. Hormon. 20, 493 (1962)

833. TAPPEL, A.L. und A.G. MARR: J. Agr. Food Chem. 2, 554 (1954)
834. TAPPEL, A.L. und C.L. DILLARD: J. Biol. Chem. 242, 2463 (1967)
835. TAPPEL, A.L. und H. ZALKIN: Nature 185, 35 (1960)
836. TAPPEL, A.L., H. ZALKIN, K.A. CALDWELL, J.D. DESAI und S. SHIBO: Arch. Biochem. Biophys. 96, 340 (1962)
837. TAUBER, H.: Ann. Rev. Biochem. 10, 52 (1941)
838. TAYLOR, T.G., K.M.L. MORRIS und J. KIRKLEY: Brit. J. Nutr. 22, 713 (1968)
839. TENTORI, L., G. TOSHI und G. VIVALDI: Nutr. Abstr. Revs. 25, 659 (1955)
840. TEULON, H., C. MARNAY und H. GOUNELLE: C.R. Soc. Biol. 146, 1546 (1952)
841. TEULON, A., R. PAULAIS und H. GOUNELLE: C.R. Soc. Biol. 145, 542 (1951)
842. THOENES, zit. nach BOMSKOV, C. und G. SEEMANN: Z. ges. Exp. Med. 89, 771 (1934)
843. THOENES, F.: Deutsch. med. Woch. 61, 2079 (1935)
844. THOMAS, L., R.T. MC CLUSKEY, J.L. POTTER und G. WEISSMANN: J.exp. Med. 111, 705 (1960)
845. THOMAS, L., R.T. MC CLUSKEY und G. WEISSMANN: Am. J. Path. 42, 271 (1963)
846. THOMAS, J.W. und L.A. MOORE: J. Dairy Science 34, 916 (1951)
847. THOMAS J.W. und L.A. MOORE: J. Dairy Sci. 35, 687 (1952)
848. THOMSON, D.L. und J.B. COLLIP: Physiol. Rev. 12, 309 (1932)
849. THOMPSON, V.W. und H.F. DE LUCA: J. Biol. Chem. 239, 984 (1964)
850. THOMPSON, J.N., J. MC HOWELL und G.A.J. PITT: Proc. Roy. Soc. B 159, 510 (1964)
851. THORNTON, P.A., C.W. WEBER und B.E. MORENG: J. Nutr. 69, 33 (1954)
852. THOMAS und Mitarb., zit. nach KOIZUMI TAKEO: Biochim. Biophys. Acta 177, 486 (1969)
853. THOMPSON, J.N. und G.A.J. PITT: Biochem. J. 79, 33 P (1961)
854. TIEWS, J., J. ZUCKER und W. WENDEL: Intern. Z. Vitaminforsch. 39, 141 (1969)
855. TISHLER, M. und H.M. EVANS: J. Biol. Chem. 139, 241 (1941)

856. TISHLER, M., L.F. FIESER und N.L. WENDLER: J. Am. Chem. Soc. 62, 1982 (1940)
857. TOBIN, C.E.: Arch. Pathol. 50, 385 (1950)
858. TOMASZEWSKI, W. und C. ENGEL: Z. Vitaminforsch. 9, 238 (1939)
859. TORRIANI, A.: Biochim. Biophys. Acta 38, 460 (1960)
860. TOSHIRO, IMURA: Trans. jap. path. Soc. 20, 44 (1930)
861. TUREEN, L.L. und R. SIMONS: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 129, 384 (1968)
862. ULASEVIC, I.I.: Nutr. Abstr. Revs. 41, 49 (1971)
863. UL HASSAN, M. und A.L. LEHNINGER: J. Biol.Chem. 223, 123 (1956)
864. VAES, G.: Biochem. J. 97, 393 (1965)
865. VAKIL, V., O.A. ROELS und M. TROUT: Brit. J. Nutr. 18, 217 (1964)
866. VAN BRUGGEN, J.T. und J.V. STRAUMFJORD: Lab. Clin. Med. 33, 67 (1948)
867. VAN DYKE: Arch.Pathol. 59, 73 (1955)
868. VARANDANI, P.T., G. WOLF und B.C. JOHNSON: Biochem. Biophys. Res. Commun. 3, 97 (1960)
869. VEDDER, E.B. und C. ROSENBERG: J. Nutr. 16, 57 (1938)
870. VEDDER und ROSENBERG, zit. nach ISRAELS, L.G., J. FOERSTER und A. ZIPUSKY: Tromb. Diath. Haemorrhag. 7, 159 (1962)
871. VELIKII, N.N.: Chem. Abstr. 70, n^o 94444t (1969)
872. VIGNAIS, zit. nach SEWARD und Mitarb.: J. Biol. Chem. 241, 1229 (1965)
873. VILTER, R.W., J.F. MUELLER, H.S. GLAZER, T. JARROLD, J. ABRAHAM, C. THOMPSON und V.R. HAWKINS: J. Lab. Clin. Med. 42, 335 (1953)
874. VLACHOS, N.G.: Nutr. Abstr. Revs. 39, 399 (1969)
875. VOGTMANN, H. und A.L. PRABUCKIB Intern. Z. Vitaminforsch. 39, 157 (1969)
876. VOIGT, K.D., E. GADERMANN, E.J. KLEMPIEN und C. SARTORI: Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 409 (1957)
877. VOROBEOVA, N.P. Chem. Abstr. 64, 1231b (1966)
878. VOTH, D.L. und R.C. MILLER: Arch. Biochem. 77, 191 (1958)
879. WALKER, S.E., E. EY LENBURG und T. MOORE: Biochem. J. 41, 575 (1947)
880. WALTER, E.D. und L.S. JENSEN: Poultry Sci. 43, 919 (1964)

881. WANG, P., H.L. GLASS, L. GOLDENBERG, G. STEANS,
H.G. KELLY und R.L. JACKSON: Am. J. Dis. Child 87,
659 (1957)
882. WASSJO, E. und N. EEG-LARSEN: Acta Physiol. Scand.
25, Suppl. 84, 89 (1951)
883. WEBER, F., U. GLOOR und O. WISS: Helv. Chim. Acta
41, 1038 (1958)
884. WEBER, F., U. GLOOR und O. WISS: Helv. Chim. Acta
41, 1046 (1958)
885. WEBER, F. und O. WISS: Helv. Chim. Acta 42, 1292 (1959)
886. WEEK, E.F. und J.F. SEVIGNE: J. Nutr. 39, 233, 251
(1949)
887. WEEK, E.F. und J.F. SEVIGNE: J. Nutr. 40, 563 (1950)
888. WEINSTOCK und Mitarb., zit. nach BOYER, P.D.:
Ann. Rev. Biochem. 24, 465 (1955)
889. WEINSTOCK, I.M., I. STOICHET und A.T. MILHORAT:
Fed. Proc. 13, 482, (1954)
890. WEINSTOCK, I.M., A.D. GOLDRICH und A.T. MILHORAT:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 88, 257 (1955)
891. WEINSTOCK, I.M., I. STOICHET und A.D. GOLDRICH:
Arch. Biochem. Biophys. 57, 496 (1955)
892. WEINSTOCK, I.M., A.D. GOLDRICH und A.T. MILHORAT:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 91, 302 (1956)
893. WEIR, D.R., R.W. HEINLE und A.D. WELCH:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 72, 457 (1949)
894. WEISSMANN, G.: Nature 192, 235 (1961)
895. WEISSMANN, G.: J. exp. Med. 114, 581 (1961)
896. WEISSMANN, G., E. BELL und L. THOMAS:
Am. J. Path. 42, 571 (1963)
897. WEISSMANN, G. und L.J. THOMAS: J. Clin. Invest. 42,
661 (1963)
898. WEISSMANN, G., J.W. UHR und L. THOMAS:
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 112, 284 (1963)
899. WEITS, J.: Nature 170, 891 (1952)
900. WEITS, J.: J. dairy Sci. 41, 1088 (1958)
901. WEITS, J.: Intern. Z. Vitaminforsch. 30, 399 (1960)
902. WEITZEL, G., H. SCHÖN und R. GEY: Klin. Wschr. 33,
772 (1955)
903. WEITZEL, G., A.M. FRETZDORFF und S. HELLER:
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 290, 32 (1952)
904. WEITZEL, G. und E. BUDDECKE: Klin. Wschr. 34,
1172 (1956)

905. WEITZEL, G., H. SCHÖN, F. GEY und E. BUDDECKE:
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 304, 247 (1956)
906. WEITZEL, G., A.M. FRETZDORFF: Z. Physiol. Chem. 303,
14 (1956)
907. WENDEL, E.: Thesis, Tierärztl. Fak. Ludwig-Maximi-
lians Univ. München 1969
908. WERTZ, J.M., C.R. SEWARD, E.L. HOVE und J.S. ADKINS:
J. Nutr. 94, 129 (1968)
909. WHITING, F., J.K. LOOSLI und J.P. WILLIAM:
J. Anim. Sci. 8, 35 (1949)
910. WHITING, F., J.K. LOOSLI, V.N. KRUKOVSKI und
K.L. TURK: J. Dairy Sci. 32, 133 (1949)
911. WIESE, C.E., J.W. MEHL und H.J. DEUEL, Jr.:
Arch. Biochem. 15, 75 (1947)
912. WILHELM, G.: Monatsschr. Kinderheilk. 117, 653 (1969)
913. WILLIAMS, M.A., D.J. MC INTOSH und I. HINCENBERGS:
J. Nutr. 88, 193 (1966)
914. WILLMER, E.N.: Biol. Rev. 36, 368 (1961)
915. WILSON, M.G. und E.W. PARRY: Lancet 1, 486 (1954)
916. WINTROBE, M.M., R.H. FOLLIS, Jr., N.H. MILLER,
J.H. STEIN, R. ALCAYGA, S. HUMPHREYS, A. SUKATA
und G.E. CARTWRIGHT: Bull. J. Hopkins Hosp. 72,
1 (1943)
917. WISS, O. und O. GLOOR: Vitamin. a. Hormon. 18,
485 (1960)
918. WITTBRODT, U.: Arch. Tierernähr. 13, 63 (1963)
919. WITTEN, P.W. und R.T. HOLMAN: Arch. Biochem. 41,
266 (1952)
920. WOLBACH, S.B.: J. Bone and Joint Surg. 29, 171 (1947)
921. WOLBACH, S.B. und C.L. MADDOCK: Fed. Proc. 8, 376 (1949)
922. WOLBACH, S.B. und C.L. MADDOCK: Arch. Path. 53, 273
(1952)
923. WOLF, A. und A.M. PAPPENHEIMER: J. Exp. Med. 54,
399 (1931)
924. WOLF, G., J.G. BERGAN und P.R. SUNDARESAN: Biochim.
Biophys. Acta 69, 524 (1963)
925. WOLF, G. und B.C. JOHNSON: Vitamin. a. Hormon. 18,
439 (1960)
926. WOLF, G., M.D. LANE und B.C. JOHNSON: J. Biol. Chem.
255, 995 (1957)
927. WOLF, G. und P.T. VARANDANI: Biochim. Biophys. Acta
43, 501 (1960)
928. WOLF, G., P.T. VARANDANI und B.C. JOHNSON:
Biochim. Biophys. Acta 46, 59 (1961)

929. WOLF, G., S.R. WAGLE, R.A. VAN DYKE und B.C. JOHNSON:
J. Biol. Chem. 230, 979 (1958)
930. WOOD, J.D.: Canad. J. Biochem. Physiol. 38, 879 (1960)
931. WOOD, J.D.: Canad. J. Biochem. Physiol. 40, 530 (1962)
932. WOOLEY, D.W.: J. Biol. Chem. 159, 59 (1945)
933. WOSTMAN, B.S. und P.L. KNIGHT: J. Nutr. 87, 155 (1965)
934. WOSTMAN, B.S., P.L. KNIGHT, L.L. KEELY und D.F. KAN:
Fed. Proc. 22, 120 (1963)
935. WU, CH'IN-JUNG und H.J. CHEN: Biol. Abstr. 49(2)
27995 (1968)
936. YAKOVLEVA, I.N.: Biol. Abstr. 45, 14375 (1964)
937. YOUNG, J.M., Jr. und J.S. DINNING: J. Biol. Chem.
193, 743 (1951)
938. YOUNG, M.J., F.S. DINNING und P.L. DAY: Proc. Soc.
Exptl. Biol. Med. 89, 216 (1955)
939. ZACHARIAS, L., P. GOLDBABER und V.E. KINSEY:
J. Nutr. 42, 359 (1950)
940. ZACHMAN, R.D.: Life Sciences 6, 2207 (1967)
941. ZAITSEVA, N.N.: Biol. Abstr. 50, n° 6569 (1969)
942. ZALKIN, H. und A.L. TAPPEL: Arch. Biochem. Biophys.
88, 113 (1960)
943. ZALKIN, H., A.L. TAPPEL, K.A. CALDWELL, S. SHIBKO,
I.D. DESAI und T.A. HOLLIDAY: J. Biol. Chem. 237,
2678 (1962)
944. ZEMPLÉNYI, T. und C. MRHOWA: J. Atherosclerosis Res.
5, 548 (1965)
945. ZIERLER, K.L., D. GROB und J.L. LILIENTHAL: Am.
J. Physiol. 153, 127 (1948)
946. ZILE, M. und H.F. DE LUCA: J. Nutr. 94, 302 (1968)
947. ZULL, J.E., E. CZARNOWSKA-MISZTALL und H.F. DE LUCA:
Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 177 (1966)

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. FELDHEIM für die Überlassung des Themas, die vielen wertvollen Anregungen und seine verständnisvolle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn K. BEHR für die Hilfe bei der Beschaffung der Literatur bedanken.

LEBENS LAUF

Am 6.11.1942 wurde ich, Gudrun Dobler, als Tochter des Landwirts Richard Dobler und seiner Ehefrau Marta Dobler, geb. Traunecker, in Leipheim Kr. Günzburg geboren.

Ab September 1948 ging ich zur Volksschule in Riedheim und besuchte ab 1.4.1953 das Progymnasium in Langenau und das Mädchengymnasium in Ulm/Donau, wo ich am 2.3.1962 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend trat ich eine 2-jährige Lehre in der ländlichen Hauswirtschaft an, die ich am 12.3.1964 mit der Prüfung zur ländlichen Hauswirtschaftsgehilfin vor der Landwirtschaftskammer Hannover abschloß.

Im Sommersemester 1964 nahm ich an der Justus Liebig-Universität Gießen das Studium der Hauswirtschafts- und Ernährungswissenschaften auf und legte am 26.4.1968 die Diplomprüfung in der Fachrichtung Ernährungswissenschaft ab. Am 11.7.1968 unterzog ich mich der 1. Staatsprüfung für das Lehramt an Berufsschulen, Fachschulen und Höheren Fachschulen.

Von Sept. 1968 bis Oktober 1971 erarbeitete ich im wesentlichen die vorliegende Dissertation.

Am 1. November 1971 trat ich in den Vorbereitungsdienst für den höheren landwirtschaftlichen Dienst in Baden-Württemberg ein, den ich im Juni 1973 mit der Großen Staatsprüfung abschloß. Seit 1. August 1973 bin ich bei der Staatl. Höheren Landfrauenschule Kupferzell als Reg.-Landw.-Assessorin angestellt.

